

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

SISTEMAS EXPERTOS EN EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS HIPERCALCEMIAS.

FELIPE CARRETERO DE NICOLAS

MADRID 1994

DIRECTOR: PROF. D. CARLOS PEREZ DE OTEYZA

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

D.CARLOS PEREZ DE OTEYZA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO "GOMEZ ULLA" DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICA: Que el presente trabajo de investigación clínica, titulado "SISTEMAS EXPERTOS EN EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS HIPERCALCEMIAS", ha sido realizado por D.FELIPE CARRETERO DE NICOLAS, en el Servicio de Endocrinología del Hospital Militar "Gómez Ulla", bajo mi dirección. Dicho trabajo cumple los requisitos científicos y de originalidad necesarios para optar al Grado de Doctor, por lo cual autorizo su presentación como Tesis Doctoral ante el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

En Madrid, a 20 de Septiembre de 1994

V.º B.º
EL TUTOR (2)



Fdo.: _____

(fecha y firma)

D.N.I.:

El Director de la Tesis
20 de Septiembre, 1994

CARLOS PEREZ DE OTEYZA
PROFESOR TITULAR DE MEDICINA INTERNA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

Fdo.: C. Pérez de Oteyza

(fecha y firma)

D.N.I.: 51.042.824

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

Prof. Dr. Carlos Perezagua Clamagirand, Director del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la UCM

Informa: que una vez examinado el Trabajo presentado por D. Felipe Carretero de Nicolas, titulado: "Sistemas expertos en el diagnóstico diferencial de las hipercalcemias", dirigido por el Prof. Dr. Carlos Pérez de Oteyza, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

23-9-1994



Fdo.: _____

(fecha y firma)

23-9-1994

Cualquier prueba diagnóstica en la hipercalcemia , no sólo debe tener un buen rendimiento global , sino que además y especialmente , ha de poder identificar a los "lobos disfrazados de cordero".

EDITORIAL. LANCET 1985; 1: 376-377.

A mis padres , esposa e hijos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado íntegramente en el Hospital Militar Universitario "Gómez Ulla". La hipercalcemia en general y el hiperparatiroidismo primario en particular, tienen múltiple expresividad clínica lo que obliga a su conocimiento en casi cualquier rama de la Medicina¹. Por ello y aunque sean los Servicios de Anatomía Patológica, Cirugía General, Endocrinología, Laboratorio Central, Medicina Nuclear, Medicina Interna, Nefrología, Oncología, Radiología, Reumatología, Traumatología y Urología, los más relacionados con el tema de este trabajo, nuestro agradecimiento queremos hacerlo extensivo a todo el personal de nuestro Hospital.

De forma particularizada queremos agradecer su colaboración a las siguientes personas:

Al Profesor Don Carlos Pérez de Oteiza, Profesor Titular del Departamento de Medicina, de la Facultad de Medicina, de la Universidad Complutense de Madrid, Director de esta Tesis Doctoral, por haberme proporcionado la ayuda y asesoramiento necesarios para la realización de la misma.

A mis colegas del Servicio de Endocrinología y Nutrición: Dr. Don Antonio de Miguel Gavira, Dr. Don Luis Serrano Alonso, Dra. Doña Rosario Ortega Rokiski, Dra. Doña Carmen Cuesta Sacristán, Dra. Doña Carmen Gil Martínez y Dr. Don Vicente Blay Cortés por el apoyo y la ayuda recibida en el seguimiento y tratamiento de los pacientes.

Al Dr. Don Luis Quiroga Merino del Servicio de Nefrología, por su apoyo personal y por la influencia decisiva que tuvo para que este trabajo cuajara como Tesis Doctoral.

Al Profesor Don Jorge García Seoane , Profesor del Departamento de Fisiología , de la Facultad de Medicina , de la Universidad Complutense de Madrid , por el estímulo recibido y el interés en facilitarnos la resolución de determinados problemas de la fisiología del metabolismo fosfo-cálcico .

Por la aportación de bibliografía , observaciones , casos , consejos y su inestimable amistad , a las siguientes personas :

A la Srta Doña Julia Barroso del Rio (Biblioteca) .
Al Sr. Don Javier Espinosa Gallo (Biblioteca) .
Al Dr. Don Benigno Fanlo Abella (Nefrología) .
Al Dr. Don Julio Ferrero Arias (Neurología) .
A la Dra. María Luisa González Casaús (Laboratorio Central) .
Al Dr. Don Jesús González Lobo (Cirugía General) .
Al Dr. Don Manuel Hernández Beloqui (Tomografía computadorizada) .
Al Dr. Don Manuel López Perales (Cirugía torácica) .
Al Dr. Don Jesús Martín Jiménez (Cardiología) .
Al Dr. Don José Ignacio Robles Sánchez (Psicología) .
Al Dr. Don Ramón Rodríguez Franco (Reumatología) .
Al Dr. Don Fernando Rosales Matías (Medicina Nuclear) .
Al Dr. Don Tomás Sánchez Cañizares (Anatomía Patológica) .
Al Dr. Don Gregorio Sánchez García (Ecografía) .
Al Dr. Don Ignacio Secades Ariz (Medicina Nuclear) .
Al Dr. Don Francisco Tirado Estebanez (Neurología) .

A mi familia , especialmente a mi esposa por el aliento recibido y por saber comprender el tiempo dedicado a la elaboración de este trabajo .

Indice

1. INTRODUCCIÓN	12
1.1. HIPERCALCEMIA	12
1.1.1. FISIOLÓGÍA DEL METABOLISMO FOSFO-CÁLCICO	12
1.1.1.1. Vitamina D	12
1.1.1.2. Hormona paratiroidea	14
1.1.1.3. Calcitonina	15
1.1.1.4. Calcio	16
1.1.1.5. Fósforo	19
1.1.1.6. Defensas frente a la hipocalcemia	19
1.1.2. Definición y frecuencia de hipercalcemia	21
1.1.3. Clínica de la hipercalcemia	22
1.1.4. Causas de hipercalcemia	23
1.1.4.1. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO	26
1.1.4.1.1. Historia	26
1.1.4.1.2. Incidencia	28
1.1.4.1.3. Etiología	28
1.1.4.1.4. Anatomía patológica	30
1.1.4.1.5. Fisiopatología	32
1.1.4.1.6. Clínica	33
1.1.4.1.7. Riesgo vascular	36
1.1.4.1.8. Diagnóstico	37
1.1.4.1.9. Técnicas de localización preoperatorias	39
1.1.4.1.9.1. Gammagrafía	39
1.1.4.1.9.2. Ecografía	41
1.1.4.1.9.3. Tomografía computadorizada	42
1.1.4.1.9.4. Resonancia magnética	43
1.1.4.1.9.5. Tomografía de positrones	44
1.1.4.1.9.6. Técnicas invasivas	44
1.1.4.1.9.7. Valoración de pruebas	45

1.1.4.1.10. Tratamiento	46
1.1.4.1.10.1. Quirúrgico	46
1.1.4.1.10.2. Médico	49
1.1.4.1.10.3. Influencia en la evolución	51
1.1.4.1.11. Situaciones especiales	52
1.1.4.1.11.1. Adenomatosis endocr. múltiple	52
1.1.4.1.11.2. Carcinoma paratiroideo	53
1.1.4.1.11.3. Crisis paratiroidea	54
1.1.4.1.11.4. Hiperparat. asintomático	55
1.1.4.1.11.5. Hiperparat. normocalcémico	56
1.1.4.1.11.6. Hiperparat. familiar aislado	56
1.1.4.1.11.7. Hiperparat. y embarazo	57
1.1.4.1.11.8. Hiperparat. infantil	57
1.1.4.2. HIPERCALCEMIA Y MALIGNIDAD	58
1.1.4.2.1. Hipercalcemia humoral de la malignidad	59
1.1.4.2.1.1. Por PTH	59
1.1.4.2.1.2. Por PTHrP	59
1.1.4.2.1.3. Por calcitriol	61
1.1.4.2.2. Hipercalcemia osteolítica local	62
1.1.4.2.3. Fisiopatología	63
1.1.4.2.4. Diagnóstico diferencial	65
1.1.4.2.5. Tratamiento	66
1.1.4.3. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	67
1.1.4.4. Otras endocrinopatías con hipercalcemia	68
1.1.4.4.1. Hipertiroidismo	68
1.1.4.4.2. Hipotiroidismo	69
1.1.4.4.3. Feocromocitoma	69
1.1.4.4.4. Enfermedad de Addison	69
1.1.4.4.5. Vipoma	70
1.1.4.5. Enfermedades granulomatosas	70
1.1.4.6. Hipercalcemias medicamentosas	71
1.1.4.6.1. Síndrome de leche y alcalinos	71
1.1.4.6.2. Intoxicación por vitamina D	72
1.1.4.6.3. Intoxicación por vitamina A	72
1.1.4.6.4. Tiacidas	73
1.1.4.6.5. Litio	73
1.1.4.6.6. Tamoxifeno	74
1.1.4.6.7. Teofilinas	74
1.1.4.6.8. Carbetimer	75
1.1.4.6.9. Otros fluidos terapéuticos	75

1.1.4.7. Otras causas de hipercalcemia	75
1.1.4.7.1. Inmovilización prolongada	75
1.1.4.7.2. Enfermedad de Paget	76
1.1.4.7.3. SIDA	76
1.1.4.7.4. Síndrome de Williams Beuren	76
1.1.4.7.5. Hepatopatía avanzada	77
1.1.4.7.6. Hipercalcemia en insuf. renal	77
1.1.5. PRUEBAS DE UTILIDAD EN EL DIAGN. DIFERENCIAL	80
1.1.5.1. Calcio sérico	80
1.1.5.2. Calcio iónico	81
1.1.5.3. Cloro sérico e índices del cloro	82
1.1.5.4. Índices de fosfaturia	83
1.1.5.4.1. Aclaramiento de fosfato	83
1.1.5.4.2. Excreción fraccional de fosfato	83
1.1.5.4.3. Índice de excreción de fosfato	84
1.1.5.4.4. Reabsorción tubular de fosfato	84
1.1.5.4.5. TmP/GFR	85
1.1.5.5. AMPc urinario total y nefrogénico	86
1.1.5.6. Hormona paratiroidea	88
1.1.5.7. Proteína relacionada con la PTH	90
1.1.5.8. Metabolitos de la vitamina D	90
1.1.5.9. Marcadores de formación y resorción ósea	91
1.1.5.10. Discriminantes matemáticos	92
1.1.5.10.1. Discriminante de Wong y Freier	92
1.1.5.10.2. Discriminante de Fraser-Watson	93
1.1.5.10.3. Discriminante de Boyd y Ladenson	94
1.1.5.10.4. Discriminante de Lo Cascio et al	94
1.1.5.10.5. Discriminante de Transbol et al	95
1.1.5.10.6. Discriminantes de Lafferty	95
1.1.5.10.7. Discriminante de Benson et al	96
1.1.5.10.8. Discriminante de Fiskén et al	96
1.1.5.10.9. Discriminante de Gibb et al	97
1.1.5.10.10. Discriminante de Shirata et al	97
1.1.5.10.11. Discriminante de Lacher et al	97
1.1.5.10.12. Discriminante de Frolich et al	98
1.1.5.10.13. Discriminante de Muñoz y Díaz	98
1.1.5.11. Pruebas funcionales	98
1.1.5.11.1. Supresión con corticoides	98
1.1.5.11.2. Sobrecarga oral de calcio	99
1.1.6. DIAGN. DIFERENCIAL DE LAS HIPERCALCEMIAS	99
1.1.7. Tratamiento genérico de la hipercalcemia	104

1.2. INTELIGENCIA ARTIFICIAL . SISTEMAS EXPERTOS	108
1.2.1. Inteligencia artificial	108
1.2.2. Sistemas expertos	108
1.2.3. Ejemplos de aplicaciones de inteligencia artificial	109
1.2.4. Tipos de sistemas expertos	111
1.2.5. Lenguajes de inteligencia artificial	113
1.2.6. Utilidad de los sistemas expertos	114
1.3. RESUMEN DE LA INTRODUCCIÓN	116
1.3.1. Hipercalcemia	116
1.3.2. Inteligencia artificial . Sistemas expertos	117
2. OBJETIVOS	118
3. PACIENTES Y MÉTODOS	119
3.1. Selección de pacientes con hipercalcemia	119
3.2. Determinaciones de laboratorio	120
3.3. Criterios de inclusión en grupos diagnósticos	123
3.4. Estudios de localización en el hiperparatiroidismo primario	124
3.5. Estudio estadístico	125
3.6. Programa informático "FOSCAL"	125
3.7. Otros métodos	141
4. RESULTADOS	142
4.1. DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE LA CASUÍSTICA	145
4.1.1. Edad	146
4.1.2. Sexo	147
4.1.3. Tiempo de evolución de la hipercalcemia	149
4.1.4. Motivo de consulta y asociaciones	150
4.1.4.1. Hiperparatiroidismo primario confirmado	150
4.1.4.2. Hiperparatiroidismo primario sin confirmar	151
4.1.4.3. Hipercalcemia humoral de la malignidad	151
4.1.4.4. Hipercalcemia osteolítica local	151
4.1.4.5. Hipercalcemia por diuréticos	152
4.1.4.6. Intoxicación por vitamina D	152
4.1.4.7. Hipercalcemia por hipertiroidismo	152
4.1.5. Litiasis renal	153

4.1.6. Osteopatía	155
4.1.7. Gastropatía	157
4.1.8. Depresión psíquica	159
4.1.9. Insuficiencia renal	160
4.1.10. Hipertensión arterial	161
4.1.11. Crisis hipercalcémica	163
4.1.12. Asociación a patología nodular tiroidea	163
4.1.13. Hipercolesterolemia	165
4.1.14. Antecedente de patología pancreático-biliar	167
4.1.15. Diabetes mellitus	168
4.1.16. Calcio sérico	170
4.1.17. Fósforo sérico	171
4.1.18. Parathormona sérica	173
4.1.19. Relación Ca/PTH	175
4.1.20. Aclaramiento de creatinina	176
4.1.21. Cloro sérico	177
4.1.22. Albúmina sérica	179
4.1.23. ph sérico	182
4.1.24. Bicarbonato sérico	183
4.1.25. Magnesio sérico	186
4.1.26. Fosfatasa alcalina sérica	186
4.1.27. Velocidad de sedimentación	188
4.1.28. Hematócrito	190
4.1.29. Calcio iónico sérico	191
4.1.30. Índice Cl/P	193
4.1.31. AMPc urinario total	194
4.1.32. AMPc nefrogénico	196
4.1.33. Reabsorción tubular de fosfato	198
4.1.34. TmP/GFR	199
4.1.35. Índice de excreción de calcio	201
4.1.36. Producto calcio x fósforo	203
4.1.37. Discriminante I de Lafferty	204
4.1.38. Discriminante II de Lafferty	206
4.1.39. Discriminante III de Lafferty	207
4.1.40. Discriminante de Wong	209
4.1.41. Discriminante de Lo Cascio	214
4.1.42. Discriminante de Fraser-Watson	215
4.1.43. Discriminante HMC "GÓMEZ ULLA"	217

4.2. TÉCNICAS DE IMAGEN Y HALLAZGOS QUIRÚRGICOS EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO	220
4.2.1. Gammagrafía con Tc-Tl	220
4.2.2. Ecografía cervical	221
4.2.2.1. Ecografía y año de la exploración	221
4.2.2.2. Ecografía y peso de la lesión	222
4.2.2.3. Ecografía en glándulas superiores versus inferiores	222
4.2.2.4. Ecografía en glándulas izquierdas versus derechas	223
4.2.3. Tomografía computadorizada	224
4.2.3.1. TC y peso de la lesión	224
4.2.3.2. TC en glándulas superiores versus inferiores	225
4.2.3.3. TC en glándulas izquierdas versus derechas	225
4.2.3.4. Localizaciones por TC versus ecografía	226
4.2.4. Hallazgos quirúrgicos	228
4.2.4.1. Anatomía patológica	228
4.2.4.2. Relación entre peso del adenoma y calcemia	230
4.2.4.3. Relación entre peso del adenoma y calcio iónico	230
4.2.4.4. Relación entre peso del adenoma y AMPc N	231
4.2.4.5. Relación entre peso y litiasis o osteopatía	232
4.2.5. Evolución postquirúrgica	237
4.3. VALORACIÓN DE LOS SISTEMAS EXPERTOS EN EL DIAG. DIFERENCIAL DE LAS HIPERCALCEMIAS	238
4.3.1. Análisis del número y porcentaje de aciertos	238
4.3.2. Análisis de sensibilidad y especificidad	240
4.3.2.1. Sistema basado en reglas	241
4.3.2.2. Sistema bayesiano	242
4.3.2.3. Sistema heurístico	243
4.3.3. Aprendizaje y comportamiento del sistema heurístico	246
5. DISCUSIÓN	254
6. CONCLUSIONES	275
7. BIBLIOGRAFÍA	278
APÉNDICES	307
I. Listado del programa FOSCAL	307
II. Listado del generador de diagnósticos aleatorio simple	338
III. Listado del generador de diagnósticos, primado por frecuencias	339

Abreviaciones

Se incluyen ordenados por orden alfabético , abreviaturas , siglas y acrónimos . La primera lista corresponde a las abreviaciones empleadas en el texto y la segunda , corresponde a las utilizadas en gráficos y tablas del capítulo de resultados .

1. Abreviaciones del texto :

AMPc	Adenosin-monofosfato cíclico.
AMPc N	AMPc nefrogénico.
AMPc UT	AMPc urinario total.
BUN	Nitrógeno ureico en sangre.
D.S.	Desviación standard.
EFP	Excreción fraccional de fósforo.
E.S.	Error standard.
FAL	Fosfatasa alcalina.
HHF	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
HHM	Hipercalcemia humoral de la malignidad.
HOL	Hipercalcemia osteolítica local.
HPP	Hiperparatiroidismo primario.
IA	Inteligencia artificial.
IEP	Índice de excreción de fosfatos.
MEN	Neoplasia endocrina múltiple.
OAF	Factor activador de osteoclastos.
O.R.	Razón de predominio (Odds ratio).
p	Probabilidad.
PAAF	Punción-aspiración con aguja fina.
PC	Computador personal (Compatible IBM).
PET	Tomografía de emisión de positrones.
PTH	Hormona paratiroidea.
PTH-c	Fragmento carboxiterminal de la PTH.
PTH-i	Hormona paratiroidea intacta.

PTH-mm	Fragmento media molécula de la PTH.
PTH-n	Fragmento aminoterminal de la PTH.
PTHrP	Proteína relacionada con la PTH.
RIA	Radioinmunoanálisis.
RM	Resonancia magnética.
RTP	Reabsorción tubular de fosfatos.
SE	Sistema experto.
TC	Tomografía computadorizada.
TGF	Factor transformador del crecimiento.
TmP/GFR	Umbral renal de fosfato.
TNF	Factor de necrosis tumoral.
VSG	Velocidad de sedimentación.

2. Abreviaciones de gráficos y tablas del capítulo de resultados :

<0.01	Significación menor de 0.01.
<0.05	Significación menor de 0.05.
Diagn	Diagnóstico.
DIUR	Hipercalcemia por diuréticos.
D.S.	Desviación standard.
E.S.	Error standard.
HTA	Hipertensión arterial.
HHMC	Hipercalcemia humoral de la malignidad.
HPPD	Hiperparatiroidismo primario sin confirmar.
HPPS	Hiperparatiroidismo primario confirmado.
INTD	Intoxicación por vitamina D.
MD	Media aritmética.
Max	Valor máximo de la muestra.
META	Hipercalcemia por metástasis óseas.
Min	Valor mínimo de la muestra.
NOFL	Hipercalcemia no filiada.
O.R.	Razón de predominio (Odds ratio).
p	Probabilidad.
TIRT	Hipercalcemia por tirotoxicosis.
Tm	Tamaño de la muestra.

1. Introducción

Este trabajo es una obra integrada en la que se aplica un procedimiento informático , a un problema médico . Con objeto de aumentar la claridad expositiva en determinadas partes del texto , se ha separado la parte médica de la propiamente informática .

1.1. HIPERCALCEMIA .

1.1.1. FISIOLÓGÍA DEL METABOLISMO FOSFO-CÁLCICO .

En la homeostasis del calcio y del fósforo , intervienen básicamente tres órganos y tres hormonas . Los primeros son el intestino , el riñón y el hueso y las tres hormonas principales son la hormona paratiroidea , la calcitonina y la vitamina D . Otras hormonas tienen también influencia , por su efecto sobre el metabolismo óseo , como la hormona de crecimiento, las hormonas tiroideas y las hormonas gonadales y adrenales . Muchas de estas sustancias tienen efecto directo sobre las células óseas o sus precursoras , pudiendo también actuar mediante modulación de la producción local de citocinas y factores de crecimiento ².

1.1.1.1. VITAMINA D .

El conocimiento de sus funciones fisiológicas ha variado con el tiempo , de forma que primeramente se la consideró como un factor nutricional , a lo que debe el nombre de vitamina . Después se la consideró como una prohormona , en la regulación del metabolismo fosfo-cálcico , que es la faceta relacionada con este trabajo y actualmente se la reconocen acciones , como factor de la diferenciación celular y como inmunoregulador .

INTRODUCCIÓN .

Existen dos fuentes naturales de vitamina D :

a) Endógena : Por fotolización por luz ultravioleta , en el estrato epidérmico de la piel , el 7-dehidrocolesterol se convierte en colecalciferol o vitamina D₃ . El aporte de vitamina D por este mecanismo fue más importante en años pasados , debido a los hábitos sociales y culturales . El envejecimiento reduce a su vez la eficacia de este mecanismo hasta el 50 % , por lo cuál para cubrir los requerimientos de esta vitamina , se considera necesaria la aportación de la segunda fuente natural .

b) Exógena : Por absorción en el intestino delgado de la vitamina D contenida en los alimentos , fundamentalmente ergocalciferol o vitamina D₂ . Dado el carácter de liposolubilidad de la sustancia , se requiere la integridad de los mecanismos digestivos y absorptivos de las grasas en el intestino , para que el aporte sea eficaz .

Los metabolitos de la vitamina D , ya sean D₂ o D₃ , son transportados en la sangre por una globulina fijadora de vitamina D , que los conduce hasta el hígado , donde sufren una primera hidroxilación en posición 25 , obteniéndose 25 hidroxivitamina D (25(OH)D): 25 hidroxicolecalciferol o 25 hidroxiergocalciferol , según su fuente de origen sea D₃ o D₂ , respectivamente .

La molécula de 25(OH)D o calcidiol es vehiculada en sangre por la proteína fijadora de vitamina D , siendo la más cuantiosa forma circulante de vitamina D . En concentraciones fisiológicas es inactiva , por lo que no existe ningún mecanismo importante para limitar su concentración , de forma que sus niveles séricos reflejan el grado de absorción intestinal o de producción cutánea.

En el riñón , el calcidiol sufre por mediación de una alfa hidroxilasa , una segunda hidroxilación en posición 1 , obteniéndose calcitriol ó 1,25 (OH)₂ D . Esta sustancia es la forma activa de la vitamina D y que cumpliendo criterios de acción hormonal , recibe el nombre de hormona D . Las acciones del calcitriol son en el intestino , favorecer la absorción de calcio y de fósforo y en el hueso tiene acción sinérgica con la PTH , favoreciendo la resorción ósea .

INTRODUCCIÓN .

En las situaciones en las que no se requiere forma activa de vitamina D , el mismo riñón parece capaz de convertir la molécula de 25(OH)D en 24,25 (OH)₂ D , forma inactiva o casi inactiva de la vitamina D . La eliminación de ambas moléculas bihidroxiladas , tanto la forma activa como la inactiva , sería por una tercera hidroxilación hasta 1,24,25 (OH)₃ D , forma inactiva o de muy escasa actividad biológica .

1.1.1.2. HORMONA PARATIROIDEA .

La biosíntesis y secreción de la hormona paratiroidea (PTH) son mecanismos complejos . En el retículo endoplásmico , se forma inicialmente un péptido de 115 aminoácidos que se conoce como pre-pro-PTH . Este péptido se excinde en un fragmento de 25 aminoácidos y otro de 90 aminoácidos , llamado pro-PTH . En el aparato de Golgi , la pro-PTH pierde un hexapéptido y la molécula queda constituida como un péptido de 84 aminoácidos que es la PTH intacta (PTH-i) .

En la circulación sanguínea , e incluso en la propia glándula paratiroides antes de su secreción , la PTH intacta de 9500 daltons , se fracciona por proteólisis en dos fragmentos : un fragmento aminoterminal (PTH-n) de 2500 daltons , constituido por los aminoácidos 1-34 , con alta actividad funcional y rápida desaparición de la sangre por depuración hepática y otro fragmento carboxiterminal (PTH-c) de 7000 daltons , con los aminoácidos 35-84 , con baja actividad funcional y lenta depuración , siendo metabolizado en hígado y eliminado por riñón . La vida media de la PTH-i es de unos 5 minutos o menos, mientras que la del fragmento carboxiterminal es de 5 a 15 veces mayor .

El aumento de calcio extracelular constituye la señal fisiológica primaria para inhibir la liberación de PTH . El receptor paratiroideo para los niveles de calcio , ha sido caracterizado como una glicoproteína de peso molecular elevado y que tiene también expresión en riñón y placenta ³ . La secreción de PTH como respuesta a los niveles de calcio , es un mecanismo muy rápido , a diferencia de los cambios en la biosíntesis que ocurren muy lentamente.

INTRODUCCIÓN .

La parathormona interviene en el mantenimiento de la concentración de calcio sérico , por tres mecanismos:

1. Movilización del calcio óseo .
2. Reducción de la depuración renal de calcio .
3. Aumento de la absorción intestinal de calcio , a través del aumento de producción de $1,25 (OH)_2 D$.

La PTH actúa a través de su unión a receptores específicos de la membrana plasmática , activando el sistema adenilciclasa , transformando ATP en AMPc, lo que condiciona aumento del AMPc excretado por el túbulo renal . En un momento posterior , inhibe el transporte de fosfato sodio-dependiente ⁴ , primer efecto fisiológico que se conoció , de la PTH . Ambos efectos , sobre el fosfato y el AMPc urinario , han sido utilizados en clínica durante mucho tiempo , como forma indirecta de medir la actividad de la PTH .

Se conoce un ritmo circadiano fisiológico de secreción de PTH y secundariamente de AMPc urinario , con amplia subida nocturna de ambos ⁵ .

Desde el descubrimiento del radioinmunoensayo (RIA) se buscó un método para determinar PTH . La dinámica de secreción y degradación de esta hormona, dificultó su medida , surgiendo diversos métodos para determinación de los fragmentos carboxiterminal (PTH-c) , aminoterminal (PTH-n) y medio molecular (PTH-mm) . Solo en los últimos años , se han desarrollado métodos que midiendo dos puntos de la molécula , permiten determinar PTH intacta (PTH-i) .

1.1.1.3. CALCITONINA .

Se trata de un péptido de 32 aminoácidos , secretado por las células C o parafoliculares del tiroides , que a dosis farmacológicas produce descenso de la calcemia , por disminución de la actividad osteoclástica y por aumento de la depuración renal de calcio , al disminuir su reabsorción tubular . Sin embargo a dosis fisiológicas , no altera significativamente los niveles de calcio y fósforo séricos y de hecho , ni la tiroidectomía total , ni el tumor medular de tiroides , por si mismos , modifican dichos niveles .

INTRODUCCIÓN .

La calcitonina aumenta la actividad osteoblástica , promoviendo la formación de hueso . En la mujer , los estrógenos parecen influir en la secreción de calcitonina y por ello , su déficit en la menopausia , favorecería la aceleración en la pérdida de masa ósea .

1.1.1.4. CALCIO .

El calcio es el catión mas abundante del organismo . Se estima que el contenido de calcio de un cuerpo adulto es de 1 Kg de peso , casi todo depositado en el hueso y solo el 1 % , en la sangre y el líquido extracelular .

El organismo mantiene el nivel de calcio en sangre , de una forma bastante constante , entre unos valores de 8,5 y 10,5 mgr/dl . Dicho de otro modo , entre 4,25 y 5,25 mEq/l o entre 2,12 y 2,62 mmol/litro . Existen variaciones de estas cifras , según el laboratorio que realice la determinación .

La cifra de calcio que se mide rutinariamente en sangre se refiere al calcio total , suma de tres fracciones : calcio iónico , calcio ligado a proteínas y calcio en complejos difusibles . La forma biologicamente activa la constituye el calcio iónico , que es aproximadamente el 45 % del calcio sérico total . El calcio ligado a proteínas (80 % a la albúmina y el resto a globulinas) constituye el 40 % del calcio total . Por último , el calcio que forma complejos difusibles de sulfato , fosfato , lactato o citrato , constituye el 15 % del total (Gráfico 1.1).

Existe un equilibrio entre el calcio iónico y el calcio ligado a proteínas, de forma que pueden existir variaciones , en la cifra de calcio total o en la distribución fraccional , en varias situaciones clínicas :

1. La simple variación en la concentración de proteínas plasmáticas , influye en los niveles de calcio total , pero no en los de calcio iónico , situación a considerar en las disproteinemias y evaluar mediante fórmulas correctoras .

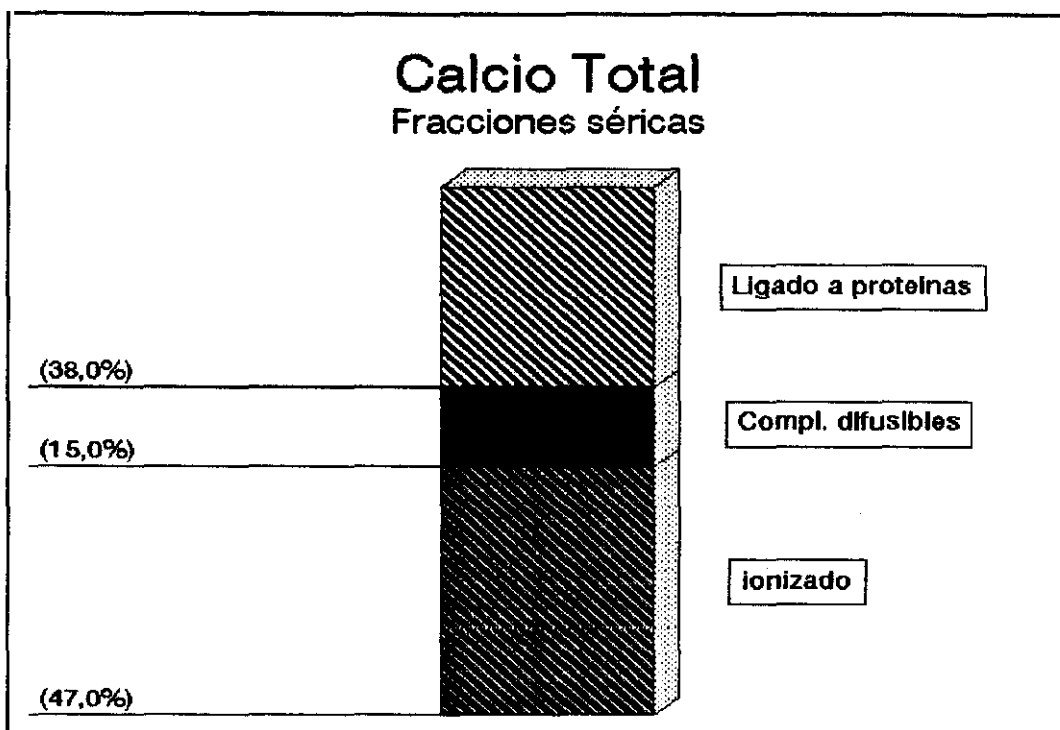


Gráfico 1.1. Fracciones del calcio sérico total .

2. La compresión venosa prolongada , durante la extracción de la muestra , produce una trasudación de proteínas al lecho vascular , con lo que aumenta la calcemia de forma artificiosa , a expensas de la fracción ligada a proteínas . El mismo proceso se puede presentar en las hipovolemias mantenidas .

3. La fracción iónica del calcio sérico depende del pH . La alcalosis disminuye la fracción del calcio iónico , aumentando la fracción ligada a proteínas , con lo que puede aparecer tetania , con cifras normales de calcio total .

4. La hiponatremia severa aumenta la ligazón del calcio a las proteínas , sin disminución de la cifra de calcio iónico y aumentando la cifra de calcio total . La situación contraria sucede en la hipernatremia .

INTRODUCCIÓN .

5. El fosfato a concentración alta , se une al calcio libre haciendo que disminuya la calcemia total . Por ello , siempre se recomienda la medición simultánea de calcio y fósforo .

6. La PTH aumenta el calcio iónico a expensas del calcio unido a proteínas , por eso en las hipercalcemias por exceso de PTH , la calcemia total puede no ser tan acusada y sin embargo el calcio iónico estar significativamente alto .

El ión calcio es necesario para el funcionamiento de importantes procesos fisiológicos , como la actividad neuromuscular , la coagulación sanguínea , el metabolismo de las membranas celulares , la acción enzimática y la regulación de las hormonas peptídicas , entre otros .

En una dieta normal , el aporte diario de calcio suele estar entre 500 y 1000 mg al día . La absorción intestinal de calcio , que se realiza sobre todo en duodeno y yeyuno , se facilita por la acción del $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, siendo más eficaz en niños y mujeres gestantes y menos eficaz en ancianos .

En el hueso existen simultáneamente dos procesos antagónicos , con respecto al calcio sérico . Por una parte , la resorción ósea mediada por los osteoclastos , que se favorece por la PTH y se dificulta por la calcitonina y que es un proceso hipercalcemiante . Por otra parte , existe un proceso de formación de hueso , mediado por los osteoblastos y que tiende a ser hipocalcemiante .

En el riñón existe un eficaz sistema de reabsorción de calcio , de forma que aunque se filtran 10 gr de calcio en 24 horas , en la orina se eliminan menos de 250 mgr al día . La reabsorción renal de calcio se efectúa en toda la nefrona, especialmente en el túbulo proximal , donde se reabsorbe el 50 % .

INTRODUCCIÓN .

1.1.1.5. FÓSFORO .

Es el principal anión intracelular del organismo . El nivel plasmático es de 14 mg/dl , la mayoría como fósforo lipídico y tan solo de 2,5 a 4,5 mg/dl como fosfato inorgánico , que es el habitualmente determinado en clínica . Los niveles séricos normales se elevan en los niños , en fase de crecimiento .

Al igual que el calcio , el fósforo interviene en procesos fisiológicos fundamentales , como el servir de fuente de fosfato de alta energía en el adenosintrifosfato . El fosfato forma parte de la composición de las membranas celulares como fosfolípidos e interviene en múltiples procesos enzimáticos .

Casi todos los alimentos son fuentes de aportación de fósforo , por eso es muy raro su déficit . En una dieta normal , se aportan de 1200 a 1500 mg de fosfato por día , el triple de las necesidades diarias . Su absorción ocurre en todo el intestino delgado y se favorece por la acción del calcitriol .

El fosfato se elimina fundamentalmente por riñón , de forma dependiente de la actividad de PTH . De hecho durante mucho tiempo , la fosfaturia o diversos índices de fosfaturia , fueron la prueba indirecta usada en clínica , para valoración de la actividad biológica de la PTH .

1.1.1.6. DEFENSAS FRENTE A LA HIPOCALCEMIA .

El organismo se defiende mucho mejor de la hipocalcemia que de la hipercalcemia . La mayoría de mecanismos reguladores que hemos mencionado actúan como defensa frente a la hipocalcemia . El equilibrio entre los procesos de osteólisis y remodelación ósea , tiene la notable capacidad de compensar las modificaciones que intentan alterar el calcio sérico , de una forma rápida y eficaz.

INTRODUCCIÓN .

En el gráfico 1.2. se representa como ante la disminución en suero del calcio iónico , se estimula la secreción de PTH por las glándulas paratiroides . En primer lugar la PTH aumenta la resorción ósea , con lo que se incrementa el aporte de calcio y fósforo a la sangre , desde el compartimento óseo . En segundo lugar, actuando sobre el riñón , la PTH favorece la reabsorción de calcio y disminuye la de fósforo , por lo que tiende a elevar la calcemia y a disminuir la fosfatemia . En tercer lugar , la parathormona estimula la conversión del 25 OH D en calcitriol , que actuando en el intestino , incrementará la absorción intestinal de calcio y pasivamente la de fósforo . En definitiva , se normalizará el valor de la calcemia por los aportes de los compartimentos óseo , renal e intestinal .

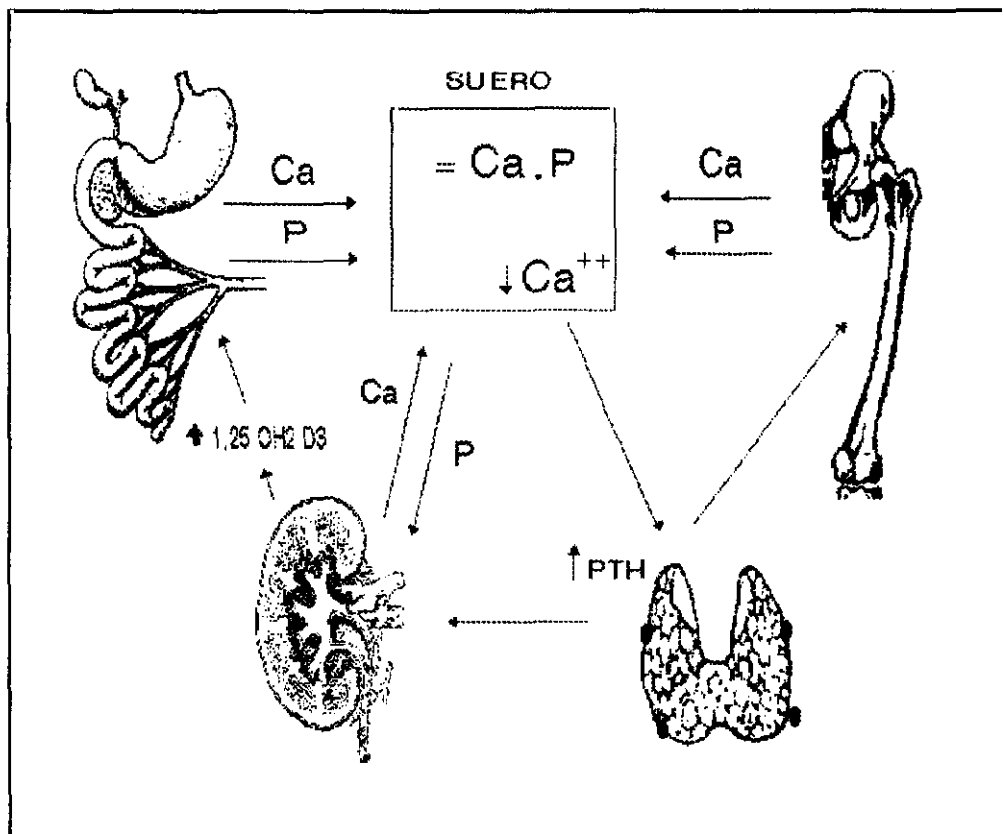


Gráfico 1.2. Sistema de la PTH para el mantenimiento de la calcemia .

INTRODUCCIÓN .

1.1.2. DEFINICIÓN Y FRECUENCIA DE HIPERCALCEMIA .

Hipercalcemia es el aumento de la cifra corregida de calcio sérico , por encima del valor máximo normal y que en la mayoría de laboratorios lo constituye el valor de 10,5 mg/dl .

Hasta hace no demasiados años , los casos que se diagnosticaban de hipercalcemia , correspondían a enfermos sintomáticos en los que la enfermedad causal estaba evolucionada y por ello mismo , el diagnóstico diferencial resultaba en general sencillo . Desde la introducción en clínica de los analizadores automáticos , con determinación rutinaria de la calcemia , el hallazgo casual de cifras elevadas de calcio , en personas asintomáticas , es un hecho relativamente frecuente y al estar la enfermedad causante poco evolucionada , el diagnóstico etiológico es más complejo , por lo que ha sido necesario extremar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas empleadas en su valoración .

En grandes series de población , la frecuencia de hipercalcemia sería de 1 % para Palmer et al. ⁶ , 0,6 % para Dent et al. ⁷ y 0,3 % para Niederle et al. ⁸ . En España , la frecuencia de hipercalcemia detectada en base a los análisis automáticos , realizados en grandes centros hospitalarios de atención general , se sitúa en torno al 3 % ^{9 10} .

Según edad y sexo , los casos de hipercalcemia son más frecuentes en la década entre los 50 y 60 años de edad , con predominio del sexo femenino .

Se define la hipercalcemia verdadera , como el aumento mantenido de la fracción de calcio ionizado , a nivel del compartimento extracelular . Por el contrario , el término de hipercalcemia facticia se emplea para definir dos situaciones distintas , según autores . Para la mayoría de ellos , la hipercalcemia facticia es el aumento de calcio total por hemoconcentración o aumento de los niveles séricos de albúmina , mientras que para otros , el término de facticia se emplea para describir la hipercalcemia de los tomadores de leche y sales de calcio, como forma del síndrome de Munchausen ¹¹ .

1.1.3. CLÍNICA DE LA HIPERCALCEMIA .

En general va a depender del nivel de exceso de calcio y de la rapidez de instauración . La mayoría de las manifestaciones son inespecíficas y no relacionadas con la causa de la hipercalcemia . Dado el papel crítico que desempeña el ión calcio , en innumerables procesos fisiológicos , no es de extrañar que las manifestaciones de su exceso , sean difusas y variadas :

- a) Manifestaciones sobre sistema nervioso central :
 - Ondas lentas difusas en el EEG .
 - Depresión u otras alteraciones psíquicas .
 - Pérdida de memoria , obnubilación , coma .
- b) Manifestaciones cutáneas :
 - Prurito.
- c) Manifestaciones renales :
 - Poliuria , nicturia , polidipsia .
 - Azoemia moderada , deshidratación .
 - Nefrolitiasis .
 - Nefrocalcinosis .
- d) Manifestaciones hematológicas :
 - Discreta anemia , con elevación de VSG .
 - Alteración del equilibrio ácido-base (alcalosis metabólica en las asociadas a malignidad y acidosis en el hiperparatiroidismo primario) .
- e) Manifestaciones oculares :
 - Depósitos conjuntivales .
 - Queratopatía " en banda " .
 - Calcificaciones palpebrales .
- f) Manifestaciones neuromusculares :
 - Astenia , debilidad de la musculatura profunda .
 - Hipo o hiperreflexia .
- g) Manifestaciones cardiovasculares :
 - Hipertensión arterial .
 - Acortamiento del intervalo QT (Hipercalcemia moderada) .

INTRODUCCIÓN .

- Ensanchamiento paradójico del intervalo QT (Hipercalcemia grave).
- Ondas T amplias " en cueva " .
- Hipersensibilidad a digitálicos .
- Arritmias .

h) Manifestaciones gastrointestinales :

- Anorexia , nauseas , dolor abdominal .
- Estreñimiento crónico .
- Úlcera péptica .
- Pancreatitis aguda .

i) Manifestaciones esqueléticas :

- Dolores óseos .
- Fracturas espontaneas .
- Condrocalcinosis .
- Quistes óseos .
- Pseudogota .
- Calcificaciones periarticulares .

En los últimos años , es de interés creciente el estudio de la morbilidad ocasionada por la propia hipercalcemia, aunque la causa sea de naturaleza benigna. El aumento de morbilidad condiciona disminución de la supervivencia , frente a controles normocalcémicos ¹² , especialmente por complicaciones de tipo cardiovascular .

1.1.4. CAUSAS DE HIPERCALCEMIA.-

Las dos causas más frecuentes de hipercalcemia , que explican al menos el 90 % de casos , son el hiperparatiroidismo primario y la hipercalcemia asociada a los tumores malignos , siendo clásica la observación de que en medio hospitalario , predominan los casos asociados a neoplasias malignas , mientras que en los enfermos ambulatorios y en la población general , la causa más frecuente de hipercalcemia , lo constituye el hiperparatiroidismo primario .

TABLA 1.1 . Causas de Hipercalcemia .

- *Endocrinológicas :*
 - *Hiperparatiroidismo primario .*
 - *Hiperparatiroidismo secundario (Obstrucción post renal o tras trasplante, post-pancreatitis).*
 - *Hiperparatiroidismo terciario (Uremia, malabsorción).*
 - *Hipercalcemia hipocalciúrica familiar .*
 - *Hipertiroidismo e hipotiroidismo .*
 - *Insuficiencia adrenal .*
 - *Feocromocitoma . Vipoma .*
- *Oncológicas :*
 - *Hipercalcemia humoral de la malignidad (PTH , PTHrP, 1,25 (OH)2 D) .*
 - *Hipercalcemia osteolítica local .*
- *Por agentes exógenos :*
 - *Tiacidas .*
 - *Vitaminas D y A .*
 - *Síndrome de leche y alcalinos .*
 - *Litio .*
 - *Aluminio . Berilio .*
 - *Teofilinas .*
 - *Tamoxifeno .*
 - *Carbetimer .*
 - *Fluidos ricos en calcio : nutrición , diálisis , etc .*
- *Enfermedades Granulomatosas :*
 - *Sarcoidosis .*
 - *Tuberculosis . Lepra . Micosis .*
- *Inmovilización .*
- *Fase post-aguda de la insuficiencia renal con rabdomiolisis .*
- *Hipercalcemia infantil (Síndrome de Williams Beuren) .*
- *Hepatopatía crónica avanzada .*
- *Diseminación por Citomegalovirus en S.I.D.A.*

INTRODUCCIÓN .

En el gráfico 1.3 se reproduce la observación de Fiskén et al.¹³ en el sentido , de que la frecuencia de casos de hipercalcemia , disminuye a medida que sube el nivel de calcio sérico . Por otra parte , la proporción entre casos benignos y malignos , que empieza siendo favorable a los benignos con hipercalcemias discretas , se invierte rápidamente a medida que sube el nivel de calcio , de forma que con hipercalcemias intensas , la posibilidad de causas benignas es muy pequeña .

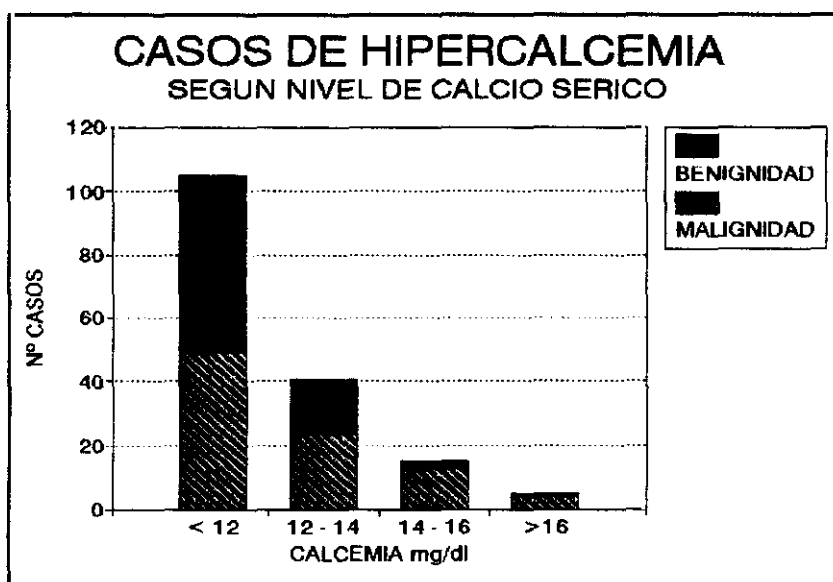


Gráfico 1.3. Distribución de casos de hipercalcemia según grado de la misma .

INTRODUCCIÓN .

1.1.4.1. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO .

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es un trastorno del metabolismo mineral y óseo , causado por la secreción excesiva e inadecuada para el valor de la calcemia , de hormona paratiroidea por las glándulas paratiroides . Se trata de una enfermedad crónica y relativamente benigna , aunque puede deparar insuficiencia renal por causa obstructiva o por nefrocalcinosis , fracturas o graves deformidades óseas , así como aumento de morbi-mortalidad de causa cardiovascular .

El HPP es la causa más frecuente de hipercalcemia en los pacientes ambulatorios y en la población general . En el 90 % de los casos , la causa es un adenoma paratiroideo hiperfuncionante , mientras que en el 10 % restante , la causa es una hiperplasia difusa paratiroidea , lo cual puede suceder de forma aislada o asociada a otras endocrinopatías , constituyendo parte de un síndrome de adenomatosis endocrina múltiple (MEN) .

1.1.4.1.1. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD .

Pocos autores que hayan prestado interés al tema del hiperparatiroidismo primario , han dejado de hacer alusión a la fascinante historia del conocimiento de la enfermedad ^{14 15} .

En 1891 Friedrich Daniel von Recklinghausen describió una serie de enfermos , con diversas patologías óseas , de los que al menos tres de ellos , tenían lesiones compatibles con lo que luego se conocería como osteítis fibrosa quística . Sin embargo , aunque en uno de los casos encontró una " glándula linfática " junto al tiroides , no llegó a relacionarlo con la patología paratiroidea, entre otras cosas , por que el descubrimiento de la relación entre paratiroides y metabolismo del calcio , se realizó en 1908-1909 gracias a los trabajos de Mc Callum y Vogletín . Tampoco conocía esa relación Askanazy , cuando en 1904 vinculó el aumento de tamaño de las glándulas paratiroides , con las lesiones de la osteítis fibrosa quística .

La asociación de tumor paratiroideo , lesiones óseas y trastorno del metabolismo cálcico , se estableció a partir de 1910 , tras las observaciones necrópsicas de Erdheim . Este autor , con una concepción anatomopatológica de

INTRODUCCIÓN .

la Medicina , pensó que las enfermedades óseas con desmineralización producirían hipertrofia paratiroidea , lo cuál es válido para los hiperparatiroidismos secundarios , pero en modo alguno para la forma primaria de la enfermedad .

Schlagenhauer en 1915 , fue el primero que sugirió la naturaleza endocrina de la enfermedad (forma primaria) , sin embargo su teoría fue fuertemente criticada y eclipsada en los años siguientes .

Felix Mandl en 1924 , tras tratamiento infructuoso con extractos paratiroides a un enfermo con osteítis fibrosa siguiendo la teoría de Erdheim , decidió intervenirle quirúrgicamente extirpando un tumor paratiroideo , tras lo que el enfermo mejoró espectacularmente , confirmando lo que había propuesto Schlagenhauer , nueve años atrás .

A pesar del éxito inicial , la recidiva de la enfermedad en el caso princeps de Mandl , los arraigados conceptos anteriores y el abuso de la indicación de paratiroidectomía en múltiples patologías óseas , sembraron de confusión los conocimientos sobre la enfermedad , en el ámbito europeo .

Fue entonces , cuando con un método distinto y una concepción fisiopatológica de la medicina , Aub Bauer y Fuller Albright del Massachussets General Hospital , llegaron al diagnóstico bioquímico de la enfermedad , definiéndola como un exceso de actividad paratiroidea . Aunque se preconizaron intervenciones quirúrgicas desde 1926 , la técnica quirúrgica no se superó hasta 1929 tras las aportaciones de Cope y Churchill . Al equipo médico y quirúrgico se añadiría Castleman , al que se considera fundador de la anatomía patológica de las glándulas paratiroides .

Los factores decisivos por los que los mayores avances en el conocimiento de la enfermedad , se desarrollaron en la escuela americana , pese al adelanto que llevaban las escuelas europeas , fueron unos principios que se considera siguen teniendo vigencia en la actualidad :

1. Existencia de un equipo médico interesado específicamente en la enfermedad.
2. Concentración de enfermos de patología paratiroidea .
3. Responsabilidad del tratamiento en un solo equipo quirúrgico .

INTRODUCCIÓN .

1.1.4.1.2. INCIDENCIA .

Históricamente se la consideró como una enfermedad muy rara . Sin embargo en la actualidad , se la considera muy frecuente , afectando hasta el 1 o 2 por mil de la población ¹⁶ . El aumento en el número de diagnósticos se atribuye entre otras causas , al mejor conocimiento por parte de los médicos de las manifestaciones de la enfermedad , al ya comentado empleo de autoanalizadores con medida rutinaria de la calcemia y a la mejora en los métodos de diagnóstico específico .

En E.E.U.U. se diagnostican de 30.000 a 100.000 casos nuevos anuales, estimándose que serían solo el 10 % de los casos existentes ¹⁷ . La mayoría de los pacientes son asintomáticos y se identifican al descubrir hipercalcemia , en una prueba de rutina ¹⁸ , situación que recibe el nombre de serendipia , por semejanza a la narración de las " Fábulas de Serendip " de Horacio Valpole .

El hiperparatiroidismo es una enfermedad típica del adulto , diagnosticándose en el 85 % de los casos , entre los 30 y los 70 años de edad , existiendo un predominio en todas las edades , de 2 a 1 , a favor del sexo femenino . Se ha llegado a decir que es la enfermedad endocrinológica más frecuente , después de la diabetes ¹⁹ , aunque nosotros precisaríamos que tras la obesidad , la diabetes y los problemas tiroideos .

1.1.4.1.3. ETIOLOGÍA .

Hace unos años se apuntaba la posibilidad del origen multicelular del hiperparatiroidismo , que sería causado por defectos enzimáticos en la transcripción-traducción , con la consiguiente alteración en la síntesis hormonal de las células paratiroides enfermas ^{20 21} . La tendencia actual es considerar que probablemente todos los adenomas paratiroides , sean tumores clonales derivados de una única célula mutante ²² , barajándose dos posibilidades ²³ :

INTRODUCCIÓN .

1. Desarrollo de un tumor monoclonal por sobreexpresión de un estimulador del crecimiento . En la oncogénesis paratiroidea interviene el oncogén PRAD1 , antes llamado D11S287 ²⁴ , situado en el brazo largo del cromosoma 11 . Este gen parece estar relacionado con el gen de la hormona paratiroidea , situado a su vez, en el brazo corto del mismo cromosoma . Se piensa que en el locus D11S287 , se codificaría un estimulador del crecimiento que por sobreexpresión condicionaría el desarrollo del tumor paratiroideo .

2. Desarrollo de un tumor monoclonal por inactivación de un inhibidor del crecimiento . Este otro mecanismo explicaría hasta 1/4 de los casos de adenoma paratiroideo esporádico y más de la mitad de los tumores de adenomatosis endocrina múltiple tipo 1 .

La secreción de PTH por las células paratiroideas parece tener dos componentes , uno de secreción rápida y otro de secreción lenta . En el HPP la infusión de calcio es capaz de frenar el primer componente , por eso se piensa que la enfermedad se debe a un desequilibrio en el segundo componente , de forma que se produciría un fenómeno de escape y prevalecería la producción sobre la degradación de la hormona ²⁵ . A nivel molecular el defecto estaría en las proteínas encargadas del reconocimiento o del transporte del ión calcio , a través de la membrana celular , elevándose el punto de ajuste " set point " de secreción para mantenimiento de la calcemia .

El factor exógeno más importante relacionado con la aparición de hiperparatiroidismo , especialmente por adenomas , es el antecedente de radiación cervical ²⁶ . Cohen et al. encontraron que la probabilidad de desarrollar HPP en enfermos sometidos a radiación de cabeza y cuello , practica que se usó con frecuencia entre 1930 y 1950 incluso para procesos benignos , aumentaba el riesgo entre 2 y 3 veces con respecto a la población general ²⁷ .

La mayor incidencia de HPP , en enfermos sometidos a radiación , se pudo también establecer en los supervivientes de las explosiones atómicas de Hiroshima ²⁸ y Nagasaki ²⁹ . En el 30 % de los casos , existía asociación con patología tiroidea, especialmente nódulos , de los que la mitad correspondían a carcinomas papilares .

INTRODUCCIÓN .

Los tratamientos con I 131 favorecen también el desarrollo de HPP , influyendo en este caso , la edad a la que se recibe dicho tratamiento ³⁰ . El tiempo de latencia entre la exposición a la radiación y el desarrollo de HPP depende del tipo de radiación recibida , así el tiempo medio de latencia en los tratados con I 131 es de 5 años , frente a los 44 años de latencia en los que recibieron radiación externa ³¹ .

Como ante un caso concreto no se puede asegurar que la irradiación sea la causa del hiperparatiroidismo , Parfitt recomienda utilizar los términos de " HPP asociado a radiación " mejor que los de " HPP inducido por radiación " ³² .

1.1.4.1.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA .

En 80-85 % de los casos , la causa de la enfermedad es un adenoma único paratiroideo . En 12-15 % de los casos , la causa es una hiperplasia difusa de todas las glándulas paratiroides y tan solo en 1-2 % de los casos , se demuestra la existencia de un carcinoma paratiroideo .

Histopatológicamente los adenomas están constituidos por cordones celulares , la mayoría de las veces por células principales y en otras por células oxífilas . El tejido paratiroideo adenomatoso tiene característica reducción de la cantidad de grasa , lo que explica la diferencia de flotabilidad en agua y la coloración marrón , similar al tejido hepático , que lo diferencia claramente del color amarillento de la paratiroides normal .

Las hiperplasias paratiroides pueden ser de dos tipos :

1. Hiperplasia de células principales en las que la afectación de las glándulas es desigual , pudiendo incluso no estar afectada alguna de ellas y planteando problemas de actuación quirúrgica . Es la forma más frecuente de hiperplasia paratiroidea .

2. Hiperplasia de células claras en la que todas las glándulas están afectadas por igual .

INTRODUCCIÓN .

Ambos tipos de hiperplasia pueden aparecer de forma esporádica . Es característico que en los casos familiares , ya sean aislados o asociados a MEN , la hiperplasia se corresponde con la de células principales ³³ .

Existen circunstancias específicas de las lesiones paratiroides , que dificultan el tratamiento y que pueden ser causa de fracaso del mismo :

1. Pequeño tamaño de las lesiones , oscilando los adenomas típicos entre 0,5 y 5 gr de peso .

2. Incidencia de hiperplasias de células principales . Para la mayoría de autores su incidencia se estima en torno al 10 % de los HPP ³⁴ , pero en algunas series la incidencia llega a ser de 34 % ³⁵ e incluso del 48 % ³⁶ . Proye et al. sugieren que en los últimos 4 años , habría descendido la incidencia de hiperplasias al realizarse diagnósticos precoces antes del total desarrollo de la enfermedad ³⁷ .

3. Presencia de lesiones adenomatosas dobles . En la mayoría de series se estima su frecuencia en torno al 3 % , pero en algunas , se eleva hasta el 17 % ^{38 39} .

4. Existencia de una u otras glándulas paratiroides supernumerarias , circunstancia que se puede observar hasta en el 6 % de los pacientes .

5. Localizaciones ectópicas de las glándulas paratiroides . Un hecho conocido es la mayor frecuencia de posiciones ectópicas de las glándulas paratiroides cuando estructuralmente son patológicas ^{39 40} . Las glándulas superiores tienen una posición bastante constante cuando son normales , pero cuando son patológicas , migran con frecuencia a un plano entre la cápsula tiroidea y la aponeurosis prevertebral , localizándose en posición retroesofágica o retrofaríngea ⁴¹ , pudiendo también localizarse dentro de la glándula tiroidea . Las glándulas inferiores normales son mas inconstantes en su posición , descendiendo a territorio tímico y cuando son patológicas , se encuentran en el haz tirotímico o en el timo. La frecuencia de localizaciones ectópicas varia en la literatura , estimándose su frecuencia entre el 6 y el 10 % de los casos , aunque en algunas series puede elevarse hasta el 23,2% ⁴² y hasta el 31 % ⁴³ .

6. Como en otros tejidos de naturaleza endocrina , la secuencia entre el tejido normal , la hiperplasia , el adenoma y el carcinoma , no está bien establecida . Joborn et al. analizando series de autopsias , llegaron a observar un espectro continuo de lesiones , entre la hiperplasia difusa y el adenoma , espectro caracterizado por las variaciones en la proporción de células oxífilas y en la

INTRODUCCIÓN .

tendencia a la nodularidad , en el sentido de que la marcada nodularidad del tejido paratiroideo sería signo precoz de la enfermedad “ .

De estas seis consideraciones anteriores se deduce que la experiencia del cirujano , en la búsqueda del tejido paratiroideo patológico , va a ser decisiva para la obtención de buenos resultados en el tratamiento . Aunque en algunas series se describe predominio de la frecuencia de localizaciones patológicas en las glándulas inferiores sobre las superiores , en otras no existe diferencia de afectación entre ambas localizaciones .

Ha sido motivo de discusión la relación entre tamaño del tumor y funcionalidad del adenoma . En general los tumores más pequeños se asocian con hipercalcemias moderadas y predominio de manifestaciones renales . Por el contrario los grandes tumores se relacionan con hipercalcemias intensas y manifestaciones óseas o históricas de la enfermedad , si bien en casos individuales no puede asegurarse esta relación .

1.1.4.1.5. FISIOPATOLOGÍA .

El exceso de secreción de hormona paratiroidea (Gráfico 1.4) , condiciona a nivel óseo un aumento de la resorción , con el consiguiente aporte al compartimento vascular , de calcio y fósforo . A nivel renal , la PTH ocasiona un aumento de la reabsorción de calcio y una disminución de la reabsorción de fósforo , con el resultado de aumentar la calcemia y disminuir la fosforemia . También a nivel renal y por influencia de la PTH , se favorece la hidroxilación del 25 OH D transformandose en 1,25 (OH)² D , con el consiguiente aumento de la absorción intestinal de calcio y fósforo . Consecuencia de todo ello es el desarrollo de hipercalcemia a expensas de los compartimentos óseo , renal e intestinal . Aparece también hipofosforemia al predominar el efecto fosfatúrico de la PTH , sobre los mecanismos intestinal y óseo que tienden a aumentar el fosfato sérico . El exceso de calcio en sangre desborda la capacidad de reabsorción renal de calcio , por lo que aparece hipercalcemia . La eliminación absoluta de fósforo urinario será normal o elevada y en cualquier caso , desproporcionadamente alta para los niveles de fosforemia . La parathormona produce también una intensa inhibición de la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal , lo que condiciona acidosis metabólica .

INTRODUCCIÓN .

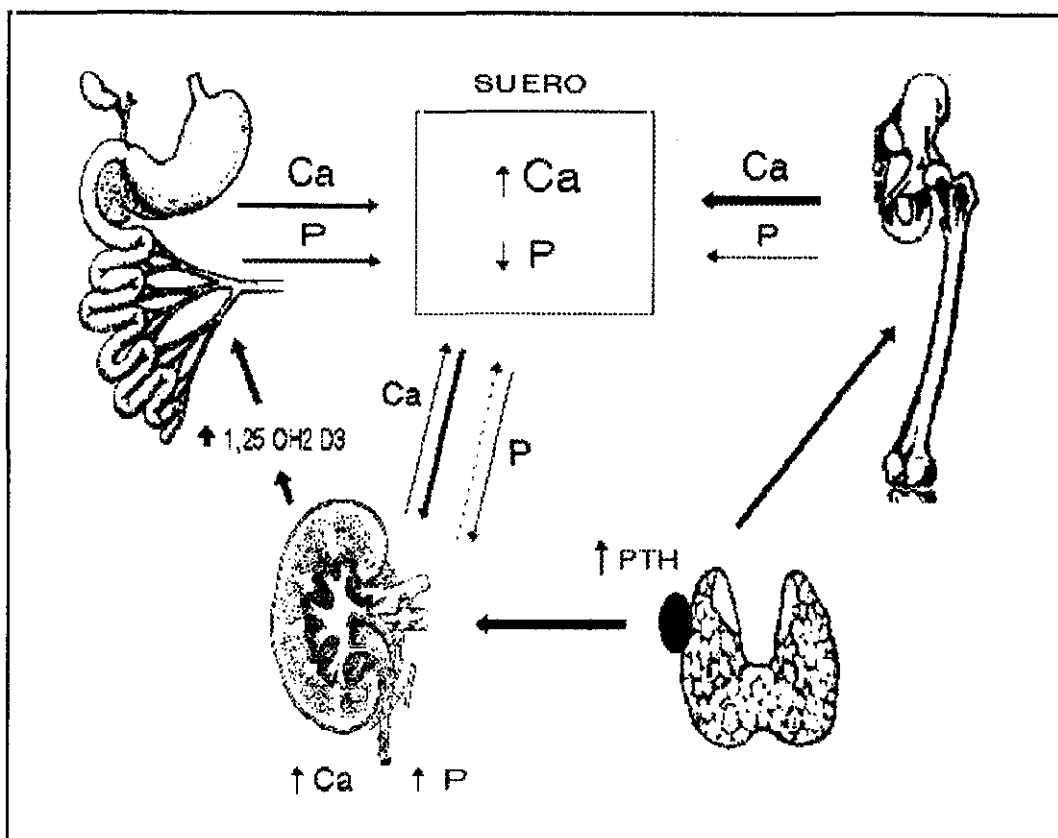


Gráfico 1.4. Fisiopatología del hiperparatiroidismo primario.

1.1.4.1.6. CLÍNICA .

La enfermedad tiene múltiple expresividad clínica lo que obliga a su conocimiento en casi cualquier rama de la Medicina . La diversidad de manifestaciones se ha atribuido a la diferente expresión de una larga historia natural de la enfermedad , a la susceptibilidad individual , al grado de hipercalcemia o a las enfermedades concomitantes del enfermo ¹ .

En los últimos 25 años se ha producido un significativo cambio en el espectro de presentación del HPP , pasando de ser una enfermedad que producía litiasis en el 57 % de los casos y afectación ósea grave en el 23 % , a ser una

INTRODUCCIÓN .

enfermedad muchas veces de demostración casual y donde la alteración renal u ósea se encuentra tan solo , en el 5 % de los casos ⁴⁵ .

Algunos autores clasifican la enfermedad en dos tipos . El tipo I caracterizado por rápido desarrollo , con mayor hipercalcemia , tendencia a las crisis hipercalcémicas y al desarrollo de osteítis fibroquística . Por el contrario , el tipo II se caracteriza por lento desarrollo , ligera hipercalcemia y tendencia a las formas litiásica y asintomática .

1. SÍNTOMAS RENALES :

- Cólicos nefríticos de repetición , con expulsión de cálculos o arenillas de fosfato u oxalato cálcico .
- Infecciones urinarias repetidas con posibilidad de desarrollar cálculos coraliformes.
- Nefrocalcinosis por depósito parenquimatoso de calcio . Esta posibilidad que es más propia de los enfermos con hipercalcemias más elevadas , no suele coincidir con el desarrollo de litiasis renal .

2. SÍNTOMAS ÓSEOS :

- Dolor o aumento de sensibilidad del periostio .
- Osteopenia . Fracturas patológicas .
- Quistes óseos . Pueden ser de dos tipos , los verdaderos con formación de una geoda en el seno de hueso y que no son reversibles tras el tratamiento, y los quistes pardos (osteoclastomas) de resolución tras la corrección del HPP .

La afectación ósea en el HPP se determina mediante radiología convencional y densitometría ósea . En radiología convencional es posible ver la acentuación de la línea temporal (29,4 % de casos) ⁴⁶ , las típicas lesiones "en sal y pimienta" de la bóveda craneal (3,5 %) y los signos de resorción subperióstica en el extremo distal de la clavícula y en las falanges de las manos (8,6 %) . Precisamente la única referencia hallada en la literatura , relacionada con las ayudas diagnósticas informatizadas en las alteraciones del metabolismo cálcico , es un programa de ordenador que valora el grado de resorción en los huesos de la mano, en los hiperparatiroidismos primario y secundario ⁴⁷ .

INTRODUCCIÓN .

Diversos autores han hallado apreciable disminución de la masa ósea , determinada por densitometría , en el HPP . Sin embargo otros autores refieren tan solo ligera afectación de la masa ósea en la enfermedad ⁴⁸ . En el mismo sentido , para Larsson et al. la enfermedad de larga evolución , no representaba mayor riesgo de fractura de cadera , al menos en la mujer ⁴⁹ .

En el HPP parece existir relación entre el grado de densidad ósea y los niveles de PTH-i , aunque la correlación es pequeña ⁵⁰ . Por ello solo sirve para hacer estimaciones en grupos de enfermos y no , en casos individuales ⁵¹ .

3. SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES :

- Epigastralgias , gastritis o ulcus gastroduodenal .
- Pancreatitis .

4. SÍNTOMAS OCULARES :

- Queratopatía en banda , lo que indica cronicidad de la hipercalcemia .

5. SÍNTOMAS INESPECÍFICOS :

- Poliuria , polidipsia .
- Estreñimiento .
- Prurito .
- Fatigabilidad , anorexia , pérdida de peso .
- Arritmia , alteraciones del ECG .
- Disminución de memoria , cefaleas , obnubilación , coma y muerte .

La diversidad de manifestaciones clínicas sobre todo renales u óseas llevó a que en los primeros años de su conocimiento , se clasificaran como enfermedades distintas . Dent llegó a considerar la existencia de dos hormonas paratiroides, una con mayor actividad renal y otra con predominio de acción ósea . Albright y Reifenstein atribuyeron la diferente expresividad a la desigual ingesta de calcio ,

INTRODUCCIÓN .

de forma que si la ingesta era rica en calcio , se desarrollaba la enfermedad renal y si la ingesta era pobre se desarrollaba la enfermedad ósea .

Broadus et al. propusieron que la concentración de calcitriol o la diferente sensibilidad tisular al mismo , decidiría el desarrollo de la forma clínica ⁵² . De esta manera las formas renales se producirían en situación de disponibilidad de vitamina D , mientras que las formas óseas se desarrollarían en situación deficitaria de la misma ⁵³ .

Los resultados de estudios posteriores fueron contradictorios ⁵⁴ , atribuyéndose a variaciones en la disponibilidad de sustrato ⁵⁵ . Así por ejemplo , Riancho et al. encontraron que el nivel de PTH en el HPP , es el mayor factor determinante para el nivel sérico de calcitriol y que los niveles de metabolitos de la vitamina D , no influían apenas en la calcemia , la calciuria , la remodelación ósea y el desarrollo de cálculos renales ⁵⁶ . Díez Labajo et al. tampoco encontraron diferencias clínicas entre los enfermos hiperparatiroides con elevación de 1,25 (OH)₂ D frente a los que no la tenían , si bien el primer grupo tenía aumento de parámetros y marcadores de remodelación ósea ⁵⁷ .

La aparición de nefrolitiasis se ha relacionado con la acción del ácido cítrico , encontrándose que los hiperparatiroides formadores de piedras tienen menor eliminación de citrato que los no formadores ⁵⁸ .

1.1.4.1.7. HIPERPARATIROIDISMO Y RIESGO VASCULAR .

En los últimos años se ha establecido que la hipercalcemia crónica sintomática disminuye la expectativa de vida , por aumento de los factores de riesgo cardio-vascular , especialmente la hipertensión arterial ⁵⁹ .

La prevalencia de hipertensión arterial en el HPP es de 2 a 4 veces más frecuente que en la población general . Dentro de los hiperparatiroides , el desarrollo de hipertensión es 1,7 veces mas frecuente en los enfermos mayores de 60 años , que en los menores de esa edad ⁶⁰ .

INTRODUCCIÓN .

La causa de la asociación no está totalmente aclarada , pudiendo contribuir la vasoconstricción , el aumento del inotropismo cardíaco , la alteración renal con aumento de renina y el aumento de catecolaminas . Podrían también influir otras sustancias , como el factor hidrofílico vasopresor aislado por Schluter et al. a partir de glándulas paratiroides hiperplásicas ⁶¹ .

Los enfermos que desarrollan hipertensión arterial de grado medio o severo durante el curso del HPP , mantienen la hipertensión aún después de que la paratiroidectomía consiga la normalización de la calcemia ⁶² . Incluso los hiperparatiroides con hipercalcemias discretas , pueden tener complicaciones vasculares en el seguimiento a largo plazo , lo cuál sería un argumento para recomendar el tratamiento quirúrgico , antes de que se desarrollen las lesiones vasculares ⁶³ .

En la génesis del mayor riesgo vascular y en la hipertensión de los enfermos hiperparatiroides , también podría influir el hiperinsulinismo . Otro argumento para recomendar el tratamiento quirúrgico precoz , sería el hecho de que los enfermos hipercalcémicos de larga evolución , mantienen la hipersecreción insulínica tras la paratiroidectomía , a diferencia de lo que ocurre en los hipercalcémicos de menor duración ⁶⁴ .

La prevalencia de diabetes mellitus en los enfermos con HPP , es mayor que en los normocalcémicos . Es también más frecuente la demostración de insulino-resistencia , incluso en ausencia de hipertensión y obesidad ⁶⁵ . La intolerancia a la glucosa en el HPP , se caracteriza por resistencia severa a la insulina con hipersecreción insulínica , atribuyéndose estos efectos tanto a la hipercalcemia como a la hipofosfatemia ⁶⁶ .

1.1.4.1.8. DIAGNÓSTICO .

El diagnóstico del hiperparatiroidismo primario se fundamenta en la demostración de concentraciones inapropiadamente altas de hormona paratiroidea, en relación a la calcemia . Sin embargo solamente después de la paratiroidectomía el diagnóstico puede ser establecido con absoluta certeza ⁶⁷ .

INTRODUCCIÓN .

Los datos analíticos característicos del hiperparatiroidismo primario son :

- Hipercalcemia entre 10,5 y 12,5 mgr % e hipofosforemia entre 2 y 3 mg %.
- Hipercalciuria e hiperfosfaturia , aunque pueden variar según la dieta y la fase evolutiva de la enfermedad .
- Alteración de los índices de excreción renal de fosfato . Especialmente la disminución del TmP/GFR .
- Aumento de la eliminación renal de AMPc urinario total y nefrogénico .
- Hipercloremia . Acidosis metabólica ligera .
- Elevación de la PTH , ya sea de sus fragmentos carboxi o aminoterminal o de la forma intacta (PTH-i) .
- Ligera anemia . Aumentos ligeros de VSG y de la fosfatasa alcalina .

Las dificultades históricas surgidas en la determinación de PTH , hicieron que se desarrollaran y persistieran numerosos índices de fosfaturia y de eliminación urinaria de AMPc , como formas indirectas de medir la actividad de la hormona . Por otra parte , ninguna prueba , ni siquiera la determinación de PTH-i, solo disponible en los últimos años , tiene sensibilidad y especificidad del 100 % . Por ello no es de extrañar que surgieran múltiples fórmulas y estudios discriminantes , que trataran de aumentar la precisión diagnóstica frente a sujetos normales y frente a otras causas de hipercalcemia .

Una vez establecido el diagnóstico y a la hora de recomendar un tratamiento , existen en la actualidad varias controversias en cuanto a modo de actuación , y que afectan fundamentalmente a tres aspectos :

1. Conveniencia de la realización de pruebas de localización preoperatoria .
2. Indicación de tratamiento quirúrgico en las formas leves o asintomáticas de la enfermedad .
3. Elección de la técnica quirúrgica con exploración uni o bilateral del cuello.

INTRODUCCIÓN .

1.1.4.1.9. TÉCNICAS DE LOCALIZACIÓN PREOPERATORIA .

La más elemental es la palpación del cuello en la exploración física general, sin embargo su sensibilidad y especificidad son tan bajas que no suele incluirse entre las técnicas de localización , que se clasifican en invasivas y no invasivas :

1. No invasivas : Gammagrafía , ecografía , tomografía computadorizada y resonancia magnética .
2. Invasivas : Biopsia guiada por imagen , angiografía y cateterización venosa.

1.1.4.1.9.1. GAMMAGRAFÍA DE PARATIROIDES .

El primer intento de localizar gammagraficamente el tejido paratiroideo se realizó por Potchen y Sodie , en el año 1964 , empleando como marcador selenio 75 metionina . En 1981 Ferlin y Borsato , introdujeron la gammagrafía de sustracción con doble contraste , empleando pertecnetato de tecnecio 99m y cloruro de talio 201 . Esta técnica consiste en la realización de una gammagrafía del área tiroidea , tras la administración de talio que se fija en los tejidos tiroideo y paratiroideo . A continuación se realiza otra gammagrafía tras la administración de tecnecio que se fija exclusivamente en el tejido tiroideo . La sustracción de ambas imágenes , nos dibujará la captación realizada por el tejido paratiroideo . La positividad de la prueba depende de la cantidad de células oxífilas , con abundantes mitocondrias , que captarían el talio ⁶⁸ .

Los resultados iniciales de la técnica , hace poco mas de 10 años fueron sorprendentes ^{69 70 71} , comunicandose sensibilidades del 92 al 96 % para los adenomas . Sin embargo en estudios posteriores , incluyendo hiperplasias la sensibilidad disminuyó a 56-66 % ⁷² .

La alteraciones tiroideas pueden disminuir la especificidad de la prueba al captar talio y ser frias al tecnecio , dando imágenes falsamente positivas ⁷³ . Esta

INTRODUCCIÓN .

situación puede darse en los nódulos tiroideos , benignos o malignos y en áreas focales de tiroiditis crónica ⁷⁴ . Son también causas de error la captación por el lóbulo piramidal , los nódulos tóxicos en los que se producen imágenes de difícil interpretación y las adenopatías cervicales , especialmente en la sarcoidosis ⁷⁵ .

La causa más común de falso negativo lo constituyen los adenomas o hiperplasias de menos de 0,5 gr de peso , pudiendo también ocurrir en el bocio multinodular y en las glándulas ectópicas alejadas de la zona explorada ⁷⁶ .

La sensibilidad de la prueba en hipercalcemias persistentes , se estima según Skibber et al. en 52 % ⁷⁷ .

Se han descrito diversas variantes de la prueba , con mejora de resultados:

- Resolución gammagráfica en tres dimensiones ⁷⁸ .
- Estimulación previa con calcitonina , mejorando la calidad de las imágenes y elevando la sensibilidad de 64 a 78 % ⁷⁹ .
- De forma ocasional , se ha descrito el caso de un paciente que tomando hormonas tiroideas y por tanto con inhibición de la captación tiroidea , la realización de una gammagrafía exclusivamente con talio demostró las lesiones paratiroides ⁸⁰ .
- Sustitución del talio por azul de toluidina radiactivo , obteniendo sensibilidad del 87 % y especificidad del 94 % ⁸¹ .

Recientemente se han sustituido el tecnecio y el talio empleados tradicionalmente en este tipo de gammagrafía , por tecnecio 99 sestamibi e yodo 123 , habiéndose comunicado excelentes resultados ^{82 83 84 85 86} . El Tc 99 sestamibi es un radionúcleo isonitrilo , empleado habitualmente en estudios cardiológicos y que es captado por el tejido paratiroideo , habiendo mejorado con su empleo la nitidez de las imágenes y teniendo un menor coste económico ⁸⁷ . La técnica consigue sensibilidad del 87,5 % y especificidad del 100 % ⁸⁸ .

INTRODUCCIÓN .

1.1.4.1.9.2. ECOGRAFÍA CERVICAL .

El estudio ecográfico de las paratiroides se inició con los trabajos de Sample et al. en 1978 , con exploración estática y transductor de 5 MHz , con localizaciones positivas en el 35 % de los casos ⁸⁹ . A partir de 1981 se utilizó la ecografía en tiempo real con transductor de 10 MHz , con mejora significativa de los resultados . Los transductores de 10 MHz tienen resolución de 1-2 mm y son ideales para explorar zonas superficiales y yustatiroides . Los transductores de 7,5 MHz poseen resolución de 2-3 mm resultando más adecuados para explorar zonas profundas del cuello .

Las lesiones hiperplásicas o adenomatosas típicas , aparecen en la ecografía como agrandamientos ovales , anecoicos o hipoecoicos , en situación posterior al tiroides . La sensibilidad de la prueba oscila entre 34 y 92 % , con valores medios de 76 % . Debe recordarse que los ultrasonidos no pueden acceder a las lesiones mediastínicas y que la sensibilidad en las hiperplasias es inferior al 50 % ⁹⁰ .

La ecografía muestra mejor rendimiento en las glándulas paratiroides en contacto con la superficie tiroidea , siendo de menor utilidad en las localizaciones ectópicas ⁹¹ . Entre las localizaciones típicas , es menos precisa en la localización de las lesiones situadas en posición superior derecha ⁹² , lo que se atribuye a que en el 77 % de los casos , las glándulas de esa localización se sitúan en posición posterolateral a la unión cricotiroides .

Las limitaciones de la ecografía son por tanto , el tamaño de las lesiones, las localizaciones ectópicas , sobre todo las mediastínicas y la asociación a patología nodular tiroidea ⁹³ . Son causa de falsos positivos los nódulos tiroideos de cara posterior , las adenopatías regionales y la interposición del pedículo neurovascular .

Se ha intentado mejorar los resultados de esta exploración combinandola con otras técnicas :

1. Ecografía con estudio Doppler color , sin aumento de la sensibilidad al existir solapamiento entre las imágenes tiroideas y paratiroides ⁹⁴ .

INTRODUCCIÓN .

2. Ecografía combinada con biopsia , por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) , para : 1. Confirmación histopatológica de la lesión ⁹⁵ , 2. Determinación de PTH en el aspirado ⁹⁶ y 3. Inyección de azul de metileno para facilitar la localización de las lesiones en el acto quirúrgico ⁹⁷ .

1.1.4.1.9.3. TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA .

La tomografía computadorizada (TC) resulta más eficaz , en la localización de la patología de las glándulas superiores , mientras que la ecografía y la gammagrafía de Tl-Tc lo sería con la de las glándulas inferiores ⁹⁸ . La TC es útil en la localización de las lesiones paratiroides situadas , en regiones profundas del cuello , así como en las formas ectópicas ⁹⁹ . La sensibilidad de la prueba oscila según autores , entre 41 y 86 % , obteniendo mejores resultados que la ecografía en los casos de hipercalcemia persistente tras cirugía . La mayor limitación de la TC es la localización de las lesiones hiperplásicas .

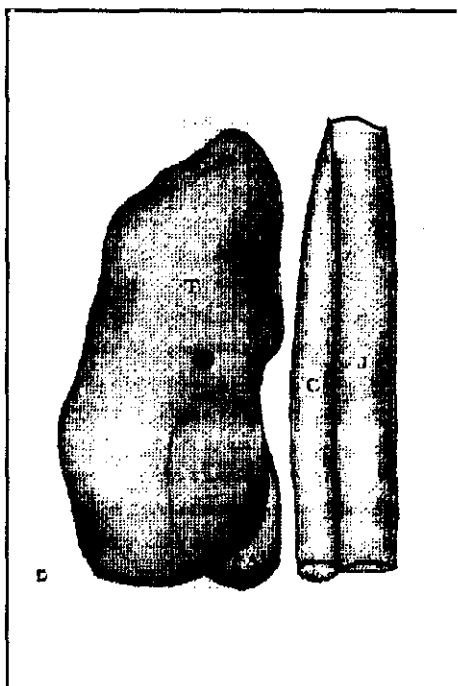


Gráfico 1.5. Reconstrucción esquemática de hemitiroides , carótida , yugular y un adenoma inferior y posterior al lóbulo tiroideo derecho.

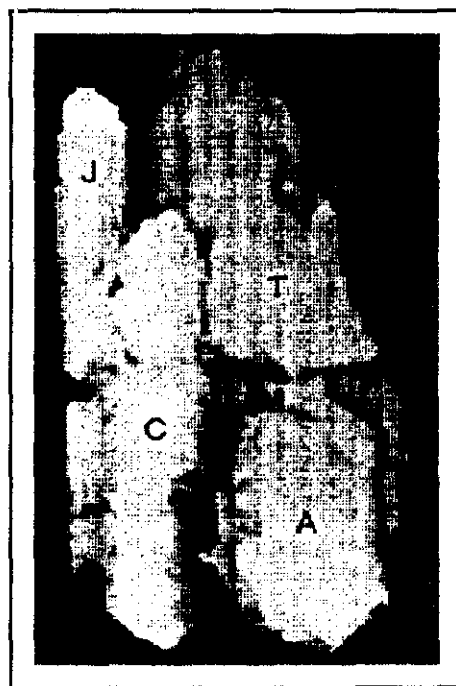


Gráfico 1.6. Reconstrucción tridimensional por cineCT del mismo caso de la figura anterior , en proyección postero-anterior .

INTRODUCCIÓN .

Para mejorar la resolución diagnóstica del TC se ha propuesto el empleo de proyecciones especiales , con un protocolo de imágenes con scanner dinámico y mejora de los resultados en 1,5 veces ¹⁰⁰ .

El empleo de TC ultra-rápido o cine CT con pequeñas y repetidas administraciones de contraste , permite obtener cortes de 1 o 2 mm de espesor y detectar estructuras de 2 a 3 mm de tamaño , lo que permite visualizar incluso las glándulas de tamaño normal . La combinación de este método con un programa de reconstrucción tridimensional , aporta un modelo anatómico preciso que a modo de ejemplo , reproducimos en los gráficos 1.5 y 1.6 , tomados de Eisenberg et al. ¹⁰¹ y que pueden servir de ayuda en la localización quirúrgica , en la punción biopsia o en la ablación estereotáxica . Los inconvenientes de esta técnica radican en la costosa y sofisticada tecnología que requiere y por ello mismo , su limitada disponibilidad .

1.1.4.1.9.4. RESONANCIA MAGNÉTICA .

En resonancia magnética (RM) , el patrón de presentación más común del adenoma paratiroideo es el de un nódulo de señal intermedia , similar al músculo o al tiroides en fase T1 y de señal mas intensa , isointensa con el tejido graso , en fase T2 . Sin embargo , no todos los adenomas muestran ese patrón pues algunos , tienen señal muy baja tanto en T1 como en T2 y por el contrario , una hemorragia en el seno del tumor , puede dar señal muy intensa en T1 y T2 ¹⁰² .

La sensibilidad de la RM en la localización de las lesiones causales del HPP oscila entre el 57 y el 90 % , según autores , con valores medios de 71 % de sensibilidad y 94 % de especificidad ¹⁰³ . En los casos de hipercalcemia persistente , la sensibilidad es de 66 % y en las hiperplasias de 40 % ¹⁰⁴ .

La mayor indicación de la RM en el HPP es para la localización de las lesiones mediastínicas . La principal causa de error la constituyen los ganglios linfáticos que con esta técnica , apenas difieren de los adenomas . Es también causa de dificultad en la interpretación de los resultados , la intervención quirúrgica previa , sobre el área tiroidea y especialmente la existencia de clips metálicos .

INTRODUCCIÓN .

1.1.4.1.9.5. TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES .

No son muchas las publicaciones dedicadas al empleo de la tomografía de emisión de positrones (PET) en el diagnóstico de localización de las lesiones en el HPP ¹⁰⁵ . Sin embargo esta técnica usando F18 2 Deoxi-2-fluoro-d-glucosa ha reportado muy buenos resultados , llegando a tener sensibilidad de 94 % en los adenomas y 50 % en las hiperplasias ¹⁰⁶ .

1.1.4.1.9.6. TÉCNICAS INVASIVAS .

Se incluyen en este apartado a la arteriografía , a la flebografía y al muestreo venoso selectivo del área cervical . Son pruebas de rentabilidad dudosa si no son practicadas por personal muy especializado , no carecen de riesgo y por ello sus indicaciones son muy restringidas ¹⁰⁷ .

En primer lugar se debe realizar la arteriografía que puede detectar nódulos hipervascularizados y que en la fase venosa facilita un "mapa" del sistema de retorno , que caso de ser necesario , por negatividad de la exploración , sirve de guía en la flebografía , prueba que debe completarse con tomas selectivas de sangre en ambos lados del cuello , para determinar gradientes de parathormona .

Con personal experimentado y en pacientes con pruebas incruentas negativas , la angiografía tiene sensibilidad del 60 % ¹⁰⁸ . En las mismas condiciones , la cateterización venosa tiene sensibilidad de 88 % y especificidad de 86 % ¹⁰⁹ . Las indicaciones actuales de las técnicas invasivas son las hipercalcemias persistentes tras la cirugía y en las que las pruebas incruentas han resultado negativas .

El estudio angiográfico se puede complementar con la ablación angiográfica de los adenomas paratiroides , mediante la inyección de exceso de contraste en la arteria nutricia del tumor . Su principal indicación serían los tumores mediastínicos , nutridos por la arteria torácica interna o por una rama descendente de la arteria tiroidea inferior , describiéndose resultados favorables en el 73 % de dichas intervenciones ^{110 111} .

INTRODUCCIÓN .

1.1.4.1.9.7. VALORACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE LOCALIZACIÓN .

En la tabla 1.2 se relacionan los resultados de las técnicas incruentas de localización preoperatoria en el HPP , según la amplia revisión bibliográfica efectuada por Miller et al. ¹¹² . Por análisis de la relación entre beneficios y costes , dichos autores llegaron a la conclusión de que las técnicas de localización preoperatoria , no eran necesarias de forma rutinaria y debían reservarse para hipercalcemias persistentes o recurrentes . Dicha opinión coincide con las expresadas previamente , por la directiva presidencial de la asociación de cirujanos americanos y por las conclusiones de la conferencia de consenso del NIH , sobre diagnóstico y tratamiento del HPP asintomático ¹¹³ . En todas ellas , se desaconseja la realización de pruebas de localización preoperatoria , argumentando que ninguna de las pruebas supera la sensibilidad de un cirujano experimentado , cuyo porcentaje de éxitos en la localización , se cifra en el 95 % .

TABLA 1.2. Valoración de técnicas de localización .

	SENSIBILIDAD	TASA FALSOS +
Gammagrafía	35 - 74	7 - 32
Ecografía	34 - 92	4 - 25
Tomografía Comp.	41 - 86	6 - 38
Resonancia Mag.	57 - 90	9 - 25

La realización de pruebas de localización tiene ventajas e inconvenientes:

1. Ventajas de realizar métodos de localización .

- Posibilidad de realizar exploración quirúrgica unilateral , con acortamiento del tiempo quirúrgico y descenso del número de complicaciones del tipo de hipocalcemia y parálisis recurrential .
- Posibilidad de realizar microcirugía o ablación química , dirigida por técnicas de imagen .

INTRODUCCIÓN .

2. Desventajas de realizar pruebas de localización .

- Alto coste económico .
- Altas tasas de falsos positivos .
- Dificultad en la detección de glándulas hiperplásicas y
- Menor sensibilidad que los resultados de un cirujano experto .

La combinación de métodos de localización , mejora los resultados de especificidad y sensibilidad , sobre los obtenidos individualmente . Así por ejemplo , la combinación de ecografía y PAAF mejora significativamente la especificidad de la técnica ⁹⁵ . Para Aufferman et al. , la sensibilidad en la localización aumentó hasta el 89 % combinando RM y gammagrafía con Tl-Tc y hasta el 86 % combinando RM y ecografía , mientras que la combinación de los tres métodos , aportaba una sensibilidad de 90 % ¹¹⁴ .

1.1.4.1.10. TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.

1.1.4.1.10.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO .

La cirugía es el único tratamiento curativo del HPP . Sin embargo no todos los enfermos deben ser intervenidos . Aunque es una de las controversias con respecto a la enfermedad , los criterios mas aceptados , de indicación de tratamiento quirúrgico son : hipercalcemia mayor de 12 mg % , hipercalciuria superior a 400 mgr/día , antecedente de crisis paratiroidea , disminución de la función renal , litiasis renal , reducción de la masa ósea , osteítis fibrosa o alteraciones neuromusculares .

No se considera indicación absoluta de tratamiento quirúrgico la existencia de ulcus gastroduodenal y de hipertensión arterial . Sin embargo autores como Corlew et al. sostienen que los riesgos asociados con el tratamiento conservador del HPP , especialmente de tipo vascular , son considerables y exceden a la morbilidad y mortalidad propias de la exploración quirúrgica cervical ¹¹⁵ .

INTRODUCCIÓN .

Las dificultades en la cirugía del hiperparatiroidismo radican en el tamaño de las lesiones , en la distinción entre adenomas e hiperplasias y en la variabilidad de localizaciones . A pesar de dichas dificultades , llama la atención el que la mayoría de publicaciones , estima el porcentaje de curaciones tras la primera intervención , en cifras superiores al 90 % , con promedio de 95 % ¹¹⁶ y llegando a valores del 99,5 % ¹¹⁷ .

El tratamiento clásico consiste en la exposición de todas las glándulas antes de la extirpación de aquellas que resulten patológicas . Es motivo de discusión la conveniencia o no , de biopsiar todas las glándulas pues ello conlleva mayor incidencia de hipoparatiroidismo . Autores como Bonjer et al. con excelentes resultados , preconizan extirpar solo las glándulas agrandadas macroscópicamente puesto que ni siquiera la biopsia con citometría , es capaz de distinguir entre la enfermedad simple o la pluriglandular ¹¹⁸ . En el caso de las hiperplasias , se preconiza paratiroidectomía subtotal con extirpación de tres glándulas y media , conservando el tejido resecado por congelación , por si fuera necesario reimplante por hipoparatiroidismo definitivo . En el caso de los adenomas , el tratamiento consiste en la extirpación del mismo .

Tras la cirugía con éxito , el valor de la calcemia desciende hasta un nadir generalmente al tercer día de la operación , recuperandose una semana después los valores normales . Relacionado con el grado de deplección cálcica del hueso , tras la cirugía se puede presentar el síndrome de los " huesos hambrientos " que cursa con intensa hipocalcemia . Para predecir esta complicación , Brasier y Nussbaum desarrollaron una función discriminante multivariante , a base de datos clínicos como el volumen del tejido hiperfuncionante , la edad , y las cifras de BUN y FAL ¹¹⁹ .

En contra del procedimiento clásico que preconiza la exploración bilateral del cuello , existen autores que practican y recomiendan la exploración unilateral. El fundamento de la exploración unilateral es que al menos en el 85 % de los HPP esporádicos , la lesión paratiroidea es única y el encontrar un adenoma en el primero de los campos explorados , hace poco rentable explorar el otro lado , con lo cual se acorta el tiempo quirúrgico y sobre todo , disminuye la morbilidad peroperatoria . La exploración unilateral del cuello en el HPP fue propuesta por Roth hace 20 años , posteriormente fue preconizada por Tibbin y Wang y actualmente son sus defensores Worsey , Lucas, Bergenfelz , Russell , Chapuis e Irvin .

INTRODUCCIÓN .

La controversia entre exploración unilateral y bilateral del cuello , para la que se ha propuesto incluso un modelo matemático probabilístico para ayudar a solventarla ¹²⁰ , está relacionada con la polémica sobre la conveniencia de realizar técnicas de localización prequirúrgica , puesto que la localización previa, ayudaría a elegir el lado por el que comenzar la operación ¹²¹ . De hecho , Lucas et al. ¹²² y Chapuis et al. deciden el lado del cuello por el que comienzan la exploración , en función de los resultados ecográficos y recientemente Irvin et al. lo hace , tras realizar gammagrafía con Tc 99 sestamibi ¹²³ .

La mayoría de autores que recomiendan la exploración unilateral realizan monitorización intraoperatoria de AMPc ¹²⁴ ¹²⁵ o de PTH-i ¹²⁶ ¹²³ , como control del éxito de la intervención , con lo cual comunican acortamiento del tiempo quirúrgico , menor número de efectos secundarios y buen índice costo-efectividad.

Una forma especial de exploración unilateral es la realizada con anestesia local y mínima incisión , dirigida por técnicas de localización , empleando un tiempo quirúrgico de 25 minutos , con la que se obtienen buenos resultados , siendo muy bien tolerada y estando particularmente indicada en enfermos añosos, con cardiopatías y problemas anestésicos ¹²⁷ ¹²⁸ .

Aunque no es un método quirúrgico , pero está relacionado con las técnicas cruentas de este apartado , en los últimos años se ha procedido a la inyección de alcohol de 96° en el seno de adenomas paratiroides , guiados por ecografía , consiguiendo remisión de la hipercalcemia en 65,6 % de los casos pero con 6 % de parálisis recurrencial unilateral permanente ¹²⁹ . Estos datos que son evidentemente peores que los de cualquier técnica quirúrgica de las señaladas , debe reservar esta opción para los enfermos con alto riesgo en los que no proceda ningún tipo de tratamiento quirúrgico ¹³⁰ ¹³¹ .

Debido a las dificultades quirúrgicas en la localización de las lesiones han surgido técnicas de ayuda intraoperatoria tanto para la localización de las lesiones como para control de la efectividad funcional de la intervención :

1. Métodos de localización intraoperatoria . Simplemente citamos la tinción con azul de metileno ¹³² ¹³³ ¹³⁴ ¹³⁵ por haber sido empleada en nuestro Hospital.

INTRODUCCIÓN .

2. Métodos de efectividad de la intervención . Se han empleado la medida intraoperatoria del AMPc ^{136 137 138 139} y de la PTH-i ^{140 141 142 143 144}, con resultados cada vez más sensibles y con menor tiempo de incubación . Irvin et al. recomienda un método de IRMA con resultados en 12 minutos , sensibilidad de 96% y especificidad de 100 % ¹⁴⁵ . La utilidad de estos métodos sería : disminución del tiempo quirúrgico , posibilidad de realizar cirugía unilateral , localización de glándulas inaccesibles y sobre todo , asegurar el éxito de la paratiroidectomía. Son causa de error de los métodos que determinan PTH-i , los casos con afectación múltiple ¹⁴⁶ y las variaciones pulsátiles de la PTH ¹⁴⁷ .

Para la mayoría de autores , la intervención quirúrgica del HPP tiene baja morbilidad . Lesión recurrencial se describe en el 2 % de los casos e hipocalcemia persistente en el 3 % , especialmente en los casos de afectación pluriglandular ¹⁴⁸ . Hipercalcemia persistente ocurre entre 3 y 7 % de los casos e hipercalcemia recurrente entre 1 y 2 % ¹⁴⁹ . A pesar de estos datos , otros autores del prestigio de Palmer et al. no dudan en señalar , que la mortalidad operatoria en su serie fue del 4 % , aunque estuvo condicionada por la situación en que el enfermo llegó a la cirugía . El hipoparatiroidismo definitivo se presentó en 6,7 % de casos , la parálisis recurrencial en 4 % y la persistencia o recurrencia de la hipercalcemia en 6,7 % . En esta línea , que no sigue el optimismo general , en nuestro área geográfica y en clínica especializada , Castrillo señala una morbilidad asociada a la paratiroidectomía de 21,4 % ¹⁵⁰ .

Las razones para la hipercalcemia persistente tras la cirugía del hiperparatiroidismo son , por orden de frecuencia : glándulas anormales múltiples , localización ectópica , glándulas supernumerarias , inexperiencia del cirujano y carcinoma paratiroideo metastásico ¹⁵¹ .

1.1.4.1.10.2. TRATAMIENTO MÉDICO .

Indicado en los pacientes en los que fracasa el tratamiento quirúrgico así como en los que tienen contraindicación para la cirugía o que voluntariamente la rechazan . En los casos no quirúrgicos , se recomienda vigilancia periódica con determinaciones de calcemia , calciuria , función renal , radiología abdominal y

INTRODUCCIÓN .

densitometría ósea así como medidas generales como evitar la deshidratación , la inmovilización prolongada y las medicaciones hipercalcemiantes como las tiacidas. La dieta debe contener entre 500 y 800 mgr de calcio al día .

Como tratamiento farmacológico se han empleado :

1. Fosfato oral . Es eficaz para disminuir la calcemia de forma temporal , perdiendo efecto en su uso crónico . Tiene el inconveniente de elevar el producto calcio-fósforo con el peligro de deparar calcinosis con depósitos cálcicos en tejidos blandos . Se usan sales de ortofosfato en dosis de 1 a 3 gr/día .

2. Cimetidina . Aunque se describió un efecto inhibidor de la PTH por parte de la cimetidina , no es suficiente para corregir la hipercalcemia crónica ¹⁵² , por lo cual en la actualidad no tiene indicación terapéutica con este fin . Paradójicamente también se ha empleado como tratamiento preventivo de las hipocalcemias postquirúrgicas en el HPP , aunque otros autores no encuentran ningún efecto beneficioso con su empleo ¹⁵³ .

3. Propanolol . Puede disminuir las concentraciones de calcio y PTH séricos , pero de forma variable por lo que su uso es muy limitado ¹⁵⁴ .

4. Estrógenos . Normalizan el calcio sérico y urinario en la mayoría de mujeres menopáusicas con HPP . Actúan por inhibición de la acción de la PTH sobre el hueso , sin reducir su secreción . Los progestágenos parecen tener el mismo efecto que los estrógenos , aunque con menor intensidad ¹⁵⁵ .

5. Calcitonina . Es eficaz como hipocalcemiante en las hipercalcemias agudas, careciendo de utilidad en los tratamientos a medio y largo plazo por desarrollo de resistencias por ajuste renal , posiblemente por la reducción de excreción urinaria de sodio ¹⁵⁶ .

6. Bisfosfonatos . Indicados en los HPP con hipercalcemia de cierta entidad , son muy útiles en el tratamiento de la hipercalcemia aguda , no existiendo experiencia de tratamiento a largo plazo .

1.1.4.1.10.3. INFLUENCIA DE LA PARATIROIDECTOMÍA EN LA EVOLUCIÓN DEL HPP.

Algunas manifestaciones clínicas del HPP son reversibles tras la paratiroidectomía curativa de la enfermedad , mientras que otras manifestaciones son irreversibles . Su conocimiento tiene interés a la hora de sentar las indicaciones quirúrgicas , resultando útil la siguiente clasificación basada en la propuesta por Escobar et al. ⁹ :

1) Reversibles tras corrección de la hipercalcemia :

- Hipertensión lábil .
- Alteraciones psíquicas poco evolucionadas , excepto las relativas a áreas de somatización y ansiedad fóbica ¹⁵⁷ .
- Litiasis renal .
- Manifestaciones gastrointestinales (úlcera gástrica , nauseas y vómitos) .
- Síndrome constitucional .
- Miopatía hiperparatiroidea ¹⁵⁸ .
- Osteopenia leve .
- Osteítis fibrosa .
- Hipertrofia ventricular izquierda ¹⁵⁹ .

2) Irreversibles , no corregibles tras el tratamiento :

- Hipertensión severa , que persiste ¹⁶⁰ o incluso empeora ¹⁶¹ .
- Insuficiencia renal .
- Osteoporosis media o severa .
- Trastornos psiquiátricos graves .
- Hiperuricemia .
- Condrocalcinosis .
- Depósitos cálcicos en miocardio y válvulas aórtica y mitral ¹⁵⁷ .

La recuperación de la pérdida cálcica del hueso tras el tratamiento quirúrgico , permanece en discusión . Para Bergenfelz et al. la normalización metabólica influye poco en la recuperación de la osteopenia ¹⁶² , aunque si detiene la progresión de la pérdida ósea , de forma que en los no operados , persiste la progresión acelerada de disminución de masa ósea ¹⁶³ .

1.1.4.1.11. SITUACIONES ESPECIALES DEL HPP.

1.1.4.1.11.1. ADENOMATOSIS ENDOCRINA MÚLTIPLE .

El MEN tipo 1 es un síndrome de transmisión autosómica dominante caracterizado por la asociación de hiperparatiroidismo por hiperplasia , tumores insulares pancreáticos y tumores de hipófisis anterior . El gen determinante del MEN 1 está localizado en el cromosoma 11 y ligado al gen del factor de crecimiento fibroblástico ¹⁶⁴ , siendo característica la pérdida alélica del cromosoma 11q13 ¹⁶⁵ .

El MEN tipo 2 es un proceso autosómico dominante con penetrancia incompleta , que asocia obligadamente carcinoma medular de tiroides y de forma variable feocromocitoma en el 40 % de casos, hiperparatiroidismo en el 35 % ¹⁶⁶ y afectación del sistema nervioso entérico . Bajo la denominación MEN tipo 2 se agrupan tres entidades : la forma recién descrita o forma clásica o tipo 2A , otra forma llamada 2B en la que falta la afectación paratiroidea y una tercera forma en que solo se afecta el tiroides y que sería el carcinoma tiroideo medular familiar. Recientemente se ha descrito asociado al MEN 2A , un marcador polimórfico del locus D10S97 ¹⁶⁷ , lo que permite la detección presintomática de la enfermedad. A diferencia de la mayoría de las células , en que la tumorigénesis se activa por una mutación de la que resulta la falta de una proteína inhibidora, el caso del MEN 2 parece ser un modelo de oncogén dominante , de forma que la mutación produciría una proteína estimulante del desarrollo tumoral ¹⁶⁸ .

El tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo de los síndromes MEN, varía según el tipo , de forma que debe ser más agresivo en el tipo 1 por su tendencia a la hipercalcemia persistente o recurrente , recomendándose resección subtotal de paratiroides y excisión del timo , buscando glándulas supernumerarias. En el tipo 2 , basta resecar las glándulas agrandadas , pues la hipercalcemia tras la cirugía es más rara , que en el tipo 1 ¹⁶⁹ .

INTRODUCCIÓN .

En cuanto a pronóstico vital tiene mas importancia el MEN 2 por sus asociaciones , obligada al carcinoma tiroideo y frecuente al feocromocitoma . En 1992 se publicaron los resultados del consenso europeo para seguimiento de los enfermos de MEN tipo 2 ¹⁷⁰ , recomendándose detecciones genéticas y bioquímicas según el siguiente protocolo :

1. Detección genética : Como la penetrancia del síndrome es incompleta , se recomienda estudio familiar ante todo caso , aparentemente esporádico , de carcinoma medular tiroideo . La técnica se puede hacer con seguridad del 95 % cuando al menos 2 familiares están afectados de la enfermedad , y podría mejorarse con métodos como la PCR ¹⁷¹ .

2. Detección bioquímica : indicada en los portadores del gen , recomendándose las siguientes determinaciones :

- Calcitonina basal y tras pentagastrina o calcio , desde los 3 hasta los 35 años de edad , determinadas anualmente .
- Excreción urinaria de catecolaminas .
- Calcemias seriadas .

1.1.4.1.11.2. CARCINOMA PARATIROIDEO .

Basados solamente en criterios anatomopatológicos , en el pasado se abusó del diagnóstico de carcinoma paratiroideo ¹⁷² . Ello motivó importantes diferencias en cuanto a incidencia y pronóstico de la enfermedad , así por ejemplo la frecuencia oscila según autores , entre 0,5 y 5 % de los hiperparatiroidismos ¹⁷³ . En la experiencia de la Clínica Lahey ¹⁷⁴ la frecuencia sería del 3 % de los HPP, aplicando al menos uno de los criterios de Schantz y Castleman ¹⁷⁵ :

- invasión local de estructuras contiguas .
- metástasis ganglionares o a distancia .
- invasión capsular o vascular y presencia de trabéculas fibrosas o mitosis.

Para Bondeson et al. ¹⁷⁶ los hallazgos histopatológicos más característicos del carcinoma paratiroideo y que se asocian con comportamiento infiltrante y recidivante , son el patrón aberrante del DNA , demostrable con citometría de

INTRODUCCIÓN .

flujo y la triada de macronucleolos , recuento de más de 5 mitosis por campo y presencia de necrosis .

Recientemente se ha descrito la pérdida del alelo RB (Retinoblastoma) y la expresión anormal de la proteína RB , como hechos comunes en el carcinoma paratiroideo y que podrían servir para distinguir entre el adenoma y el carcinoma paratiroideo . La inactivación del gen RB es importante en la patogénesis de este carcinoma , probablemente ocasionando disrupción funcional de ambos alelos RB, pues la inactivación completa de los mismos , no depara la enfermedad paratiroidea ¹⁷⁷ .

El diagnóstico de sospecha del carcinoma paratiroideo antes de la cirugía, lo que tiene interés a la hora de enfocar el tratamiento ¹⁷⁸ , debe hacerse por: la mayor hipercalcemia (14 mg% de media en los carcinomas , frente a 12 mg % en los adenomas) , los mayores niveles de PTH-i y los signos de invasión capsular con marcada irregularidad del margen tumoral , en la ecografía ¹⁷⁹ . La confirmación prequirúrgica es posible mediante PAAF dirigida por ecografía ^{180 181} .

Los tratamientos farmacológico , quimioterápico y radioterápico son ineficaces . En la experiencia de 50 años de la Clínica Cleveland , la supervivencia a los 5 años fue del 85 % y a los 10 años del 57 % ¹⁸² . La supervivencia se alarga significativamente con tratamiento quirúrgico de las recidivas locales o de las metástasis , que frecuentemente se localizan en pulmón . El control de la hipercalcemia , si fracasa la cirugía se puede lograr con bisfosfonatos ¹⁸³ calcitonina o mitramicina ¹⁸⁴ .

1.1.4.1.11.3. CRISIS PARATIROIDEA .

La tormenta paratiroidea fue descrita por Dawson en 1932 . Su frecuencia se cree que es mayor que la reflejada en las publicaciones y en los registros de enfermedad por pasar inadvertida , atribuyéndose sus graves complicaciones a otras causas intercurrentes .

INTRODUCCIÓN .

Clinicamente se caracteriza por hipercalcemia entre 16 y 20 mg % deparando grave compromiso vital . Puede suceder en cualquier situación hipercalcémica , incluida la infancia , el embarazo y las hipercalcemias hasta entonces moderadas y bien toleradas , sobre las que incide algún factor desencadenante como deshidratación , encamamiento , infecciones , operaciones , toma de diuréticos , etc .

La facilidad para desarrollar crisis hipercalcémica se correlaciona sobre todo con el número de mitosis del tumor , siendo pobre la correlación con el tamaño del mismo ¹⁸⁵ . La frecuencia de las crisis es mayor en valor absoluto , en los ancianos , sin embargo de forma relativa y teniendo en cuenta que el HPP es más raro por debajo de los 40 años de edad , la probabilidad de desarrollarla es mayor en los jóvenes ¹⁸⁶ .

El tratamiento de esta grave complicación se expone en el apartado dedicado al tratamiento general de las hipercalcemias .

1.1.4.1.11.4. HIPERPARATIROIDISMO ASINTOMÁTICO .

Como indica su nombre es el HPP que cursa sin ninguna manifestación sintomática . En cuanto a edad , cifra de calcio sérico , nivel de pth intacta y peso de la glándula reseca , no existen diferencias significativas entre las formas sintomáticas y asintomáticas de la enfermedad ¹⁸⁷ .

A lo largo del tiempo ha existido variabilidad de criterios sobre la conveniencia o no , de indicar tratamiento quirúrgico en esta forma de la enfermedad . La conferencia de consenso de 1991 , sobre el diagnóstico y tratamiento del hiperparatiroidismo primario asintomático ¹⁸⁸ , recomendó la vigilancia periódica en aquellos enfermos con calcemia ligeramente elevada y sin lesiones óseas ni renales . Es recomendable mantener siempre adecuada hidratación , evitar inmovilizaciones prolongadas , evitar el tratamiento con diuréticos especialmente tiazidas y limitar la ingesta oral de calcio a 500-800 mgr/día ¹⁸⁹ . La vigilancia periódica debe incluir el control de la tensión arterial , de la función renal y la práctica seriada de densitometría ósea , no estando indicado el tratamiento médico con fosfato oral o con bisfosfonatos .

INTRODUCCIÓN .

1.1.4.1.11.5. HIPERPARATIROIDISMO NORMOCALCÉMICO .

En la cirugía sobre área tiroidea no es excepcional el hallazgo de adenomas o hiperplasias paratiroides , en enfermos que siempre fueron normocalcémicos. Si existe clínica de hiperparatiroidismo , al cuadro se le denomina hiperparatiroidismo normocalcémico , mientras que si es asintomático , se prefiere la denominación de hiperparatiroidismo preclínico incidental .

Su frecuencia se estima entre el 1,5 % ¹⁹⁰ y el 4,5 % ¹⁹¹ de las operaciones sobre glándula tiroides , de los que 22,2 % corresponderían a adenomas y 77,8 % a hiperplasias . Dada su frecuencia relativamente alta , se ha propuesto la realización rutinaria de ecografía previa a la cirugía tiroidea ¹⁹² .

La existencia de esta entidad replantea la situación de los enfermos con litiasis renal y en los que no se demuestra bioquímicamente , con los medios actuales , ninguna alteración endocrinológica . Puesto que la litogénesis se relaciona con pequeños aumentos de la calcemia y disminución de la fosforemia, Yong et al. sostienen que los trastornos del metabolismo del calcio y del fósforo, son las principales anomalías primarias , asociadas con la formación de cálculos renales , aunque puedan influir otros factores , como la ingestión proteica que condiciona aumento de la absorción intestinal de calcio ¹⁹³ .

1.1.4.1.11.6. HIPERPARATIROIDISMO FAMILIAR AISLADO .

Es una rara entidad que se transmite con carácter autosómico dominante y que se caracteriza por el desarrollo de hiperparatiroidismo , en varios miembros de una misma familia y que a diferencia de los síndromes MEN , no asocia otras patologías endocrinológicas . Se considera enfermedad diferente a las adenomatosis y de hecho en el estudio genético , los loci afectados son distintos en ambas patologías ¹⁹⁴ . También se ha descrito en esta entidad , la mayor tendencia al desarrollo de carcinoma paratiroideo ¹⁹⁵ .

INTRODUCCIÓN .

1.1.4.1.11.7. HIPERPARATIROIDISMO Y EMBARAZO .

El diagnóstico de hiperparatiroidismo es poco frecuente durante el embarazo , asociación que clásicamente se relaciona con aumento de morbilidad materna y de mortalidad fetal . Bioquímicamente el HPP durante el embarazo no se diferencia del patrón encontrado , fuera de la gestación ¹⁹⁶ y por tanto , cursa con hipercalcemia crónica y valores altos o inadecuados de hormona paratiroidea. Es importante considerar que entre la 20 y la 25 semanas de la gestación normal, aumenta la PTH para mantener la calcemia en valores normales , situación a la que se ha llamado hiperparatiroidismo fisiológico del embarazo ¹⁹⁷ .

El tratamiento del HPP en esta situación dependerá de los síntomas y severidad de la enfermedad , al igual que fuera del embarazo . Si fuera preciso el tratamiento quirúrgico , el momento más recomendable es el segundo trimestre de gestación ¹⁹⁸ . Complicación grave tras el parto y que debe ser prevista , es la tetania neonatal del hijo de madre con hipercalcemia crónica .

1.1.4.1.11.8. HIPERPARATIROIDISMO INFANTIL .

Dentro de su escasa frecuencia puede presentar dos formas : una primera con manifestaciones agudas de hipercalcemia de comienzo neonatal , que es la menos frecuente y que se debe a hiperplasia paratiroidea y otra forma más insidiosa , de diagnóstico en el niño de mayor edad y que no difiere clinicamente de los rasgos de la enfermedad en adultos y que al igual que en ellos , puede deberse a adenoma o a hiperplasia ¹⁹⁹ .

El tratamiento de la forma neonatal es una urgencia médico-quirúrgica que compromete la vida del niño y requiere paratiroidectomía total con autotrasplante. Los criterios de tratamiento de la otra variante , son similares a los empleados en los enfermos adultos .

INTRODUCCIÓN .

1.1.4.2. HIPERCALCEMIA Y MALIGNIDAD .

La hipercalcemia es la complicación metabólica más frecuente en el cáncer y a su vez , los tumores malignos son la causa más frecuente de hipercalcemia en los enfermos ingresados en centros hospitalarios .

El desarrollo de hipercalcemia ocurre en el 5-10 % de los enfermos tumorales , especialmente por carcinoma epidermoide de pulmón (35 %) , carcinoma de mama (25 %) , tumores epidermoides de cabeza y cuello , mieloma múltiple y carcinoma de células renales . En edad infantil es una complicación muy rara , siendo entonces la leucemia linfoblástica aguda la causa mas común ²⁰⁰ . Son por tanto , los cánceres bronquial y mamario los que deparan hipercalcemia con mayor frecuencia , justificando por sí solos más de la mitad de las hipercalcemias asociadas a malignidad . En cuanto a la estructura de los tumores que deparan hipercalcemia , el 80-90 % de los casos se debe a tumores sólidos , mientras que el 10-20 % restante corresponde a hemopatías malignas , sobre todo mieloma múltiple o linfoma T asociado a HTLV 1 .

La demostración de hipercalcemia en los tumores se correlaciona con mayor incidencia de metástasis en general , metástasis óseas y aumento de mortalidad , siendo por tanto un signo de mal pronóstico ²⁰¹ .

La hipercalcemia como complicación del cáncer es conocida desde 1923 gracias a la descripción de Zondek . Fue Albright en 1941 , el primero en reconocer un mecanismo humoral , por sustancias con actividad de parathormona o PTH-like , responsables de algunas hipercalcemias tumorales , mecanismo al que Lafferty en 1966 denominó pseudohiperparatiroidismo ²⁰² y que posteriormente se denominó hiperparatiroidismo ectópico , nombre que creemos fue poco afortunado , por poder inducir a creer que se trata de HPP de localización ectópica .

La hipercalcemia del carcinoma paratiroideo se considera y se estudia dentro de las hipercalcemias por hiperparatiroidismo primario . No es por tanto una hipercalcemia asociada a malignidad , a no ser que por afectación metastásica ósea , haga intervenir un segundo mecanismo de hipercalcemia .

INTRODUCCIÓN .

Se conocen dos mecanismos que explican la elevación del calcio sérico en las enfermedades malignas . El primero por mecanismo humoral y el segundo por osteólisis local .

1.1.4.2.1. HIPERCALCEMIA HUMORAL DE LA MALIGNIDAD .

La hipercalcemia humoral de la malignidad (HHM) es un síndrome heterogéneo y complejo , causado por factores humorales que actuando aislada o conjuntamente , sobre el riñón aumentando la reabsorción tubular de calcio ²⁰³, sobre el hueso incrementando la resorción ósea y sobre el intestino aumentando la absorción intestinal , son capaces de alterar la homeostasis del calcio ²⁰⁴ .

Se conocen el menos tres sustancias que pueden originar HHM : la PTH verdadera pero producida por un tumor maligno no paratiroideo , la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) y el calcitriol .

1.1.4.2.1.1. HHM POR PTH .

La secreción de verdadera PTH por un tumor no paratiroideo se considera un mecanismo excepcional e incluso se ha cuestionado su existencia . Si en la sangre de un enfermo tumoral se registran valores de PTH-i inapropiados para la calcemia , lo más probable es que exista un HPP asociado al tumor maligno . Sin embargo existen publicaciones recientes que confirman la producción de verdadera PTH , en un caso de cáncer bronquial de células pequeñas ²⁰⁵ , en otro caso de cáncer ovárico ²⁰⁶ y en un tumor neuroectodérmico que producía simultáneamente PTH y PTHrP ²⁰⁷ .

1.1.4.2.1.2. PROTEÍNA RELACIONADA CON LA PTH (PTHrP) .

La búsqueda de factores PTH-like propuestos por Albright como origen de la hipercalcemia humoral en las enfermedades malignas , condujo a la caracterización de la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) ^{208 209} , descrita originalmente en un caso de cáncer de pulmón con hipercalcemia .

INTRODUCCIÓN .

La PTHrP es una proteína de 141 aminoácidos con secuencia homóloga en su extremo aminoterminal con la verdadera PTH , con la que coincide en los 13 primeros aminoácidos , interactuando con el receptor de esta y mostrando una potente bioactividad tanto in vitro como in vivo . El gen de la PTHrP se localiza en el brazo corto del cromosoma 12 . Como el gen de la PTH está en el brazo corto del cromosoma 11 , se ha supuesto que ambos genes provendrían de un ancestro común , lo que explicaría su similitud .

Los tumores que deparan HHM y se relacionan con la producción de PTHrP son característicamente los carcinomas escamosos de pulmón , los carcinomas de cabeza y cuello incluyendo laringe , lengua y esófago , el hipernefroma y los cánceres de piel , vulva , vejiga y ovario . Analíticamente se reproduce el perfil de hipercalcemia , hipofosforemia , disminución del TmP/GFR y aumento del AMPc nefrogénico , característicos del HPP , enfermedad con la que es preciso efectuar el diagnóstico diferencial . En la HHM la medida de PTH suele deparar valores bajos pero no siempre , aumentando la sensibilidad y especificidad del diagnóstico con la medida de la PTH intacta y de la propia PTHrP .

Aunque la PTHrP es el factor mas importante en la mayoría de los casos de HHM , parece ser un factor necesario pero no suficiente para el desarrollo de hipercalcemia , pudiendo intervenir otras sustancias , como por ejemplo , el factor alfa transformador del crecimiento que potencia el efecto de la PTHrP aumentando la resorción ósea ²¹⁰ . Los niveles de PTHrP se han relacionado con el pronóstico de la enfermedad tumoral , que es peor cuanto mayores los niveles de la proteína. Aunque el tratamiento con bisfosfonatos es incapaz de descender los niveles de PTHrP , el nivel inicial del péptido sirve como valor predictivo del efecto hipocalcemiante del tratamiento ^{211 212 213} .

La PTHrP está implicada en otras situaciones patológicas no tumorales , por ejemplo en las hipocalcemias crónicas como el hipoparatiroidismo idiopático y el pseudohipoparatiroidismo en que sus valores se elevan , aunque su aumento es ineficaz para la normalización de la calcemia ²¹⁴ . De forma ocasional se ha demostrado aumentada en la hiperplasia mamaria bilateral benigna ²¹⁵ y en un caso de hipercalcemia no tumoral desarrollada durante la lactancia ²¹⁶ .

INTRODUCCIÓN .

Aunque el descubrimiento de la PTHrP se realizó en tejidos y situaciones patológicas , hoy sabemos que tiene importantes funciones fisiológicas , considerándose como un importante factor de crecimiento y desarrollo celular , con papel endocrino en el período fetal y funciones paracrinas en diversos órganos en el adulto ^{217 218} .

En tejidos normales se ha aislado PTHrP en la piel a nivel de los queratinocitos , así como en placenta , útero gestante , ovario y glándula mamaria, especialmente durante la lactación . Se encuentra también en el tejido paratiroideo fetal y es posible su detección en el suero de numerosos sujetos normales ²¹⁹ . La PTHrP se produce al comienzo del embarazo en la placenta y posteriormente en las glándulas paratiroides fetales , por ello se ha propuesto que podría ser el equivalente fetal de la PTH .

En la mama normal , la PTHrP puede jugar un papel en la función específica de las células epiteliales y posiblemente intervenga en el metabolismo local del calcio ²²⁰ , encontrándose en concentración muy elevada en la leche materna . Las células de la granulosa del ovario normal, secretan también PTHrP, concentrándose en el folículo ovárico tras la estimulación con LH y FSH ²²¹ .

La proteína relacionada con la PTH se obtiene en grandes cantidades a partir de varios tipos de células musculares lisas , por lo que se ha pensado que pueda también intervenir de forma autocrina o paracrina , en los mecanismos de contracción muscular ²²² .

1.1.4.2.1.3. CALCITRIOL .

Un tercer mecanismo que explicaría menos del 10 % de las hipercalcemias de mecanismo humoral en los tumores malignos , sería la activación del precursor inactivo de la vitamina D , formándose calcitriol o análogos que serían los mediadores de la hipercalcemia . Esta forma de HHM es característica de los linfomas Hodgkin o no Hodgkin ^{223 224 225 226} y podría ser una linfocina , producida por las células del linfoma , la encargada de activar el sistema alfa hidroxilasa de los macrófagos . La linfocina podría ser la misma sustancia que en algunos linfomas , aumenta la enzima conversora de la angiotensina .

INTRODUCCIÓN .

Aunque es un mecanismo característico de los linfomas , también se ha descrito en otros tumores como en un caso de seminoma ²²⁷ , comunicandose mejoría transitoria de la hipercalcemia con el tratamiento esteroideo ²²⁸ .

1.1.4.2.2. HIPERCALCEMIA OSTEOLÍTICA LOCAL .

La hipercalcemia osteolítica local (HHM) es característica del carcinoma de mama metastásico y del mieloma múltiple . Otros tumores que desarrollan extensas metástasis óseas , como los cánceres de próstata , pulmón de células pequeñas , estómago o colon no suelen causar hipercalcemia . Solo el 30 % de los enfermos tumorales con metástasis óseas extensas tienen hipercalcemia , por lo que la simple destrucción ósea , no es suficiente para explicar la génesis del aumento de la calcemia . Es preciso recurrir a otros mecanismos como la presencia de factores locales con actuación paracrina y que secundariamente pueden pasar a sangre y actuar también por vía sistémica . En el desarrollo de esta HHM pueden intervenir , entre otros :

1. Factores transformadores del crecimiento (TGF) .

Los TGF son polipéptidos que estimulan la replicación celular , identificandose dos tipos principales alfa y beta . Los TGF alfa parecen ser responsable de la hipercalcemia de varios modelos experimentales y ambos , alfa y beta , son capaces de unirse al receptor , a través de un péptido relacionado con el factor de crecimiento epidérmico y estimular la resorción osteoclástica del hueso . In vitro los TGF estimulan la producción de prostaglandinas en los osteoclastos , fenómeno que se paraliza por los inhibidores de la prostaglandin-sintetasa .

2. Citocinas . Factor activador de osteoclastos (OAF) .

Desde hace varios años se conoce que las células de mieloma , producen un factor activador de los osteoclastos (OAF) , que podría ser el responsable de la hipercalcemia . Aquel factor , incluía varias citocinas con actividad metabólica sobre hueso , entre las que se incluyen : el factor estimulador de colonias , la linfoxina , el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y beta y las interleucinas 1 alfa , 1 beta y 6 (IL-6) ^{229 230} . Todas estas sustancias son estimulantes de

INTRODUCCIÓN .

la resorción ósea , inhibiéndose su efecto con gammainterferón . En la leucemia de células T del adulto , el factor beta de necrosis tumoral secretado por las propias células neoplásicas , puede ser la principal causa de la HHM ²³¹ .

3. Prostaglandinas .

La activación de los osteoclastos que se observa en las pacientes hipercalcémicas con cáncer de mama , podría ser debida a la acción local de las prostaglandinas , especialmente de la serie E . Aunque se ha postulado un efecto sistémico de las prostaglandinas como mediadores humorales , las determinaciones séricas no se correlacionan con la calcemia y el tratamiento con inhibidores específicos es ineficaz , por lo que en general no se acepta que las prostaglandinas tengan efecto hipercalcemiante sistémico .

1.1.4.2.3. FISIOPATOLOGÍA .

En el gráfico 1.7. se representan los mecanismos causales de hipercalcemia en las enfermedades malignas . Con el número 1 figura la producción de PTHrP, con el número 2 , la activación del calcitriol característica de algunos linfomas y con el número 3 , la destrucción ósea con producción de factores hipercalcemiantes locales . Aunque este esquema sigue teniendo interés didáctico , los hechos recientes muestran que puede haber solapamiento de los mecanismos hipercalcemiantes en el mismo enfermo . Así podemos reseñar :

1. Con el desarrollo de métodos más sensibles , es posible encontrar niveles altos de PTHrP en casi el 80 % de todos los tumores sólidos , con o sin metástasis óseas ²³² e incluso en el 88 % de los tumores solidos y en el 33 % de los tumores hematológicos ²³³ .

2. En el cáncer de mama , la detección de PTHrP en sangre o la expresión génica de la proteína relacionada , mediante técnica de PCR , se asocian con el comienzo de la enfermedad metastásica ósea ^{234 235} .

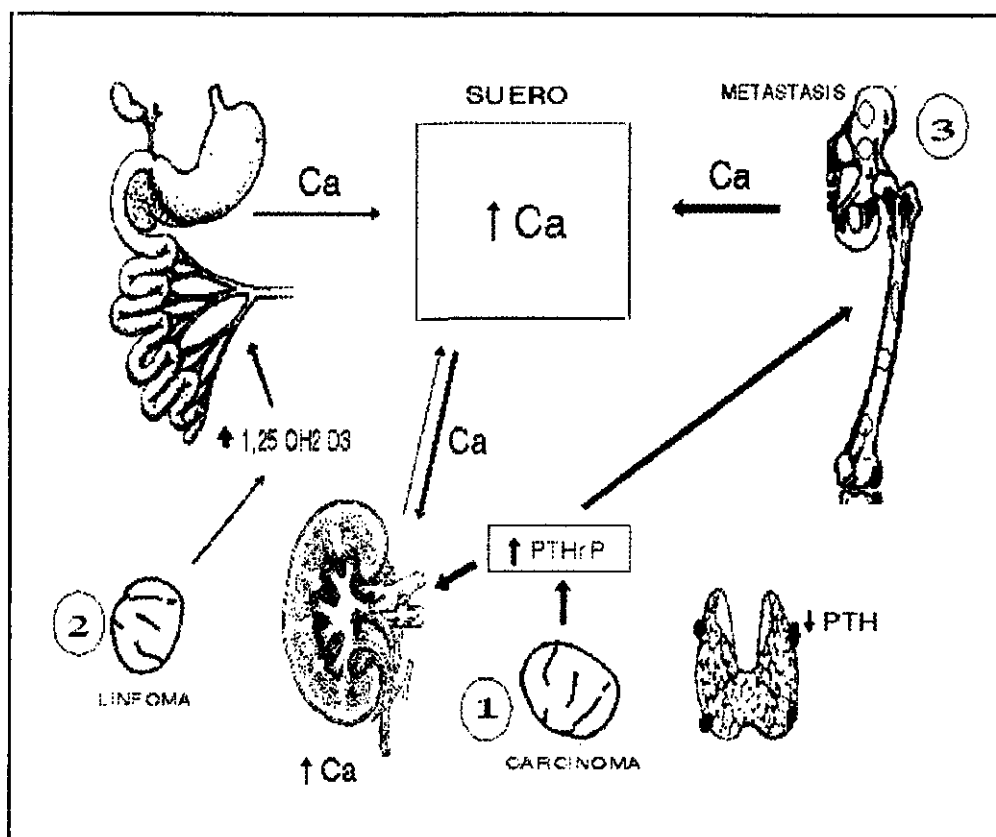


Gráfico 1.7. Fisiopatología de la hipercalcemia en los procesos malignos .

3. En el citoplasma de las células del carcinoma de próstata , aún sin hipercalcemia , es demostrable la positividad inmunohistoquímica frente a la PTHrP ²³⁶ .

4. Los cultivos celulares de mieloma múltiple pueden producir PTHrP ²³⁷ .

5. En determinados linfomas se ha podido demostrar elevación en sangre y orina de PTHrP ²³⁸ .

Así pues , la PTHrP que sería la sustancia necesaria pero no suficiente para explicar la mayoría de casos de hipercalcemia humoral de la malignidad , juega un importante papel paracrino en la hipercalcemia osteolítica local ^{239 240} .

INTRODUCCIÓN .

La conocida hipótesis de Mundy supone que en la hipercalcemia humoral de la malignidad , primeramente actúan los factores de crecimiento , estimulando la formación de osteoclastos e inhibiendo la formación ósea . En un momento posterior la PTHrP por vía sistémica , estimularía los osteoclastos preformados , inhibiría la reabsorción tubular de fosfato y aumentaría la de calcio , añadiéndose entonces la acción sinérgica de factores como el TNF y la Interleucina 1 ²⁴¹ .

En la hipercalcemia osteolítica local , la PTHrP tendría una acción paracrina local , predominando los efectos de las citocinas y los factores de crecimiento , que aumentarían la actividad osteoclástica e inhibirían la acción osteoblástica ²⁴² .

1.1.4.2.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .

El diagnóstico diferencial de las hipercalcemias asociadas a malignidad se facilita por la falta del criterio de cronicidad que caracteriza al HPP y porque cuando se demuestra la hipercalcemia , los signos del tumor suelen ser evidentes.

Bioquímicamente la mayor dificultad diagnóstica es la distinción entre el HPP y la HHM , pues el cuadro puede ser idéntico y la medida de la PTH no totalmente discriminadora , si bien con la determinación de PTH-i la sensibilidad y especificidad de la prueba mejoraron significativamente . La distinción se facilita si se dispone de la determinación de PTHrP .

A igualdad de calcemias , la fracción de calcio iónico suele ser mas alta en las hipercalcemias asociadas a malignidad que en el resto , simplemente por que la albúmina es más baja en los tumores malignos ²⁴³ . Con función renal normal , el fósforo sérico y el TmP/GFR , son característicamente bajos en la HHM por PTHrP y normales en la HOL .

La fosfatasa alcalina es típicamente normal en la HHM , a diferencia del HPP y sobre todo de las lesiones metastásicas osteolíticas . La calciuria es muy alta en las hipercalcemias malignas , mayor que la del HPP a igual calcemia , debido a la mayor reabsorción de calcio inducida por la PTH .

INTRODUCCIÓN .

En los pacientes con hipercalcemia y malignidad no se evidencia pérdida renal de bicarbonato , por lo que en lugar de la típica acidosis hiperclorémica del HPP , tienen tendencia a la alcalosis .

1.1.4.2.5. TRATAMIENTO .

1. Dado que el pronóstico de la hipercalcemia asociada a malignidad está empobrecido por el compromiso de la función renal, por la fiebre, las infecciones, los vómitos , la deshidratación con disminución de la filtración glomerular y la pérdida de los mecanismos de concentración renal , el tratamiento debe comenzar siempre con la hidratación del enfermo , administrando grandes cantidades de líquidos antes de las drogas específicas inhibitoras de la resorción ósea ²⁴⁴ .

2. Inhibidores de la resorción ósea . Los más eficaces son los bisfosfonatos , clodronato y sobre todo pamidronato , si bien este último no está comercializado en España . Una dosis entre 60 y 90 mg de pamidronato , en infusión durante 24 horas , es capaz de normalizar hasta el 100 % de las hipercalcemias asociadas a malignidad ²⁴⁵ . Aunque se ha utilizado pamidronato por vía oral y de forma crónica , faltan criterios standard de tratamiento .

La respuesta al tratamiento con bisfosfonatos es peor en la HOL que en la HHM . Ello se explica porque en la HHM predomina la actividad osteoclástica que sería controlable con los bisfosfonatos , sin embargo en la HOL predomina la incapacidad de eliminación urinaria de calcio y por ello en este caso sería mas eficaz el tratamiento con calcitonina ²⁴⁶ .

3. Respecto al empleo de diuréticos , corticoides , calcitonina , mitramicina y nitrato de galio , son válidas las consideraciones expresadas en el capítulo dedicado al tratamiento genérico de la hipercalcemia .

5. Suramina . La suramina es un compuesto de naftilurea polisulfonatada empleada en el pasado , como tratamiento de tripanosomiasis y oncocerciasis . Tiene efecto antitumoral e interfiere con varios factores de crecimiento inhibiendo la resorción ósea "in vitro" , de forma muy acusada ²⁴⁷ .

6. En experimentación animal , la administración de extractos pancreáticos porcinos fue capaz de controlar la hipercalcemia de la malignidad , mejorando la supervivencia de los animales de experimentación ²⁴⁸ .

1.1.4.3. HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR .

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) o hipercalcemia familiar benigna es una entidad poco frecuente , de herencia autosómica dominante con alto grado de penetrancia , que cursa con hipercalcemia discreta , hipocalciuria menor de 100 mgr en 24 horas , por aumento de reabsorción tubular de calcio y secreción inadecuada de PTH para los niveles de calcemia . Se considera que la enfermedad puede deberse a un doble defecto :

1. Anomalía del receptor paratiroideo , de forma que el punto de ajuste "set point" de reconocimiento del nivel de calcio iónico , sería mas elevado .
2. Hipersensibilidad del receptor renal de la PTH , de lo que resultaría incremento de la reabsorción tubular de calcio y magnesio ²⁴⁹ .

Aunque la mayoría de autores la consideran una enfermedad con entidad propia , para otros , la HHF sería una variante familiar del hiperparatiroidismo primario .

El desarrollo de la enfermedad , al menos en determinadas familias , resulta de la mutación en dos loci independientes el 3q y el 19 p ²⁵⁰ .

Bioquímicamente la HHF se caracteriza por elevación discreta de calcio y magnesio en sangre , hipocalciuria generalmente inferior a 100 mgr al día lo que resulta inapropiadamente bajo para los niveles de calcemia , dato muy sugestivo pero no diagnóstico . Los valores de PTH , AMPc y 1,25 (OH)₂ D suelen ser normales o ligeramente altos y la reabsorción tubular de calcio y magnesio se encuentran aumentadas .

INTRODUCCIÓN .

Tradicionalmente se la ha considerado como una enfermedad benigna y en general asintomática , por lo que no requiere tratamiento . En los últimos años se ha comunicado en la HHF mayor incidencia de condrocalcinosis articular y pancreatitis en los enfermos heterocigotos e hiperparatiroidismo primario neonatal en pacientes homocigotos . Asimismo se ha sugerido que la tendencia al aumento de la PTH con la edad , podría favorecer el desarrollo de enfermedad ósea ²⁵¹ lo que no confirman otros autores ²⁵² .

El diagnóstico diferencial debe hacerse sobre todo con el hiperparatiroidismo primario , siendo difícil en aquellos casos con valores altos de PTH-i . En estos casos el diagnóstico debe basarse en la hipermagnesemia , la hipocalciuria y el estudio familiar , característicos de la HHF ²⁵² . Se ha propuesto también como test diferenciador , entre el HPP y la HHF , la relación entre la PTH y la excreción urinaria de calcio en ayunas ²⁵³ .

1.1.4.4. OTRAS ENFERMEDADES ENDOCRINOLÓGICAS .

1.1.4.4.1. HIPERTIROIDISMO .

El exceso de hormonas tiroideas produce una aceleración del remodelamiento óseo con aumento de la resorción , bien por efecto directo de las hormonas tiroideas o bien por efecto indirecto a través de la estimulación simpática . Además podría existir un déficit relativo de calcitonina ²⁵⁴ .

Casi todos los enfermos hipertiroideos presentan hipercalcemia y hasta el 10 % presentan hipercalcemia , generalmente discreta y asintomática , con elevación del calcio iónico . El fósforo suele estar elevado o en el límite alto de la normalidad y la PTH está invariablemente baja , al igual que el calcitriol .

La absorción intestinal de calcio es normal , por lo que este factor no contribuye a la hipercalcemia . Por el contrario es habitual que existan importantes pérdidas fecales de calcio .

INTRODUCCIÓN .

Aunque la aceleración del remodelamiento óseo inducido por las hormonas tiroideas mejora con esteroides y pamidronato ²⁵⁵ , el tratamiento lógicamente consiste en la corrección del estado distiroideo .

1.1.4.4.2. HIPOTIROIDISMO .

En el hipotiroidismo el recambio óseo está enlentecido . Tras la ingesta la hipercalcemia postprandial se hace persistente al no ser requerido el calcio para el compartimento óseo , por lo que en la situación de equilibrio predomina el aporte intestinal , manifestándose discreta hipercalcemia .

1.1.4.4.3. FEOCROMOCITOMA .

El feocromocitoma puede cursar con hipercalcemia por dos causas , la primera es que forme parte de una adenomatosis endocrina múltiple tipo 2 y la segunda es que al igual que en el hipertiroidismo , el exceso de actividad beta-adrenérgica aumente la resorción ósea por potenciación de la actividad de la PTH sobre el hueso , efecto suprimible con el tratamiento beta bloqueante ²⁵⁶ .

1.1.4.4.4. ENFERMEDAD DE ADDISON .

En la enfermedad de Addison puede aparecer hipercalcemia por varias causas :

- Los corticoides parecen disminuir la sensibilidad del hueso a las hormonas favorecedoras de la resorción como la PTH . Por eso , en el déficit de cortisol predomina el efecto de las hormonas osteolíticas deparando hipercalcemia ²⁵⁷ .
- Aumento de concentración de proteínas por hemoconcentración .
- Aumento de complejos filtrables de calcio , especialmente citrato .

INTRODUCCIÓN .

- Aumento de afinidad proteica por el calcio , como consecuencia de la hiponatremia y la baja fuerza iónica del plasma .

1.1.4.4.5. VIPOMA .

Los vipomas , al igual que el feocromocitoma , plantean un dilema diagnóstico ya que pueden deparar hipercalcemia por dos mecanismos . Por una parte , el péptido intestinal vasoactivo puede por sí mismo , originar hipercalcemia además de la clásica diarrea acuosa , y por otra parte , la hipercalcemia puede deberse a una hiperplasia paratiroidea por asociación de una adenomatosis endocrina múltiple tipo 1 .

1.1.4.5. ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS .

Diversas enfermedades granulomatosas de las que la más característica es la sarcoidosis , pero que incluyen tuberculosis , candidiasis , histoplasmosis , beriliosis , granuloma eosinófilo , granulomatosis de Wegener y granulomas por cuerpo extraño (silicona) , pueden acompañarse de hipercalcemia . Dicha hipercalcemia es en general discreta y se atribuye a la capacidad de hidroxilación de los macrófagos , transformando calcidiol en calcitriol ²⁵⁸ ²⁵⁹ . A diferencia de la hidroxilación fisiológica por las células renales , los monocitos no tienen mecanismos de inhibición por los elevados niveles de calcio .

La hipercalcemia como complicación de la sarcoidosis es conocida desde 1939 , por la descripción de Harrell y Fisher , siendo conocida la relación del comienzo o empeoramiento de la hipercalcemia , tras exposición a la luz solar , lo que hoy es fácil de explicar en función de la sobreproducción de calcitriol . El desarrollo de hipercalcemia , ocurre entre el 10 y el 30 % de los casos de sarcoidosis , siendo tres veces mas frecuente , la aparición de hipercalcemia con mayor riesgo de litiasis renal .

Bioquímicamente cursa con discreta hipercalcemia , que generalmente no supera los 11 mgr % , con valores bajos de PTH y AMPc y altos de calcitriol .

INTRODUCCIÓN .

Característicamente la elevación del calcio sérico se corrige con tratamiento esteroideo , hasta el punto de que si no lo hace , debe pensarse en la asociación de otra causa , especialmente hiperparatiroidismo primario . Se han comunicado buenos resultados con el tratamiento con ketokonazol ²⁶⁰ y con cloroquina ²⁶¹ al bloquear esta última , la alfa hidroxilación e inhibir la secreción de interleucina 1 por los monocitos . Ocasionalmente se ha descrito la resolución de la hipercalcemia tras la esplenectomía ²⁶² .

Respecto a la tuberculosis y en nuestro área geográfica , González et al. no encontraron ningún caso de hipercalcemia pero si 25 % de hipercalcemias en los enfermos con tuberculosis activa , encontrando valores altos de calcitriol que se correlacionaron positivamente con el grado de extensión de la enfermedad ²⁶³ .

1.1.4.6. HIPERCALCEMIAS MEDICAMENTOSAS .

1.1.4.6.1. SÍNDROME DE LECHE Y ALCALINOS .

Síndrome debido a la excesiva ingesta de productos lácteos y sales absorbibles de calcio . En el pasado fue relativamente frecuente al ser el tratamiento habitual de la hipersecreción gástrica . Desde que dichos tratamientos cayeron en desuso , la frecuencia del síndrome disminuyó hasta hacerse testimonial , sin embargo recientemente y con motivo de las recomendaciones de ingesta cálcica preventiva de la osteoporosis , se han vuelto a comunicar casos en enfermos que tomaban carbonato cálcico como antiácido y dosis importantes de calcio oral ²⁶⁴ . Otra forma del síndrome es la presentada por simuladores que desarrollan hipercalcemia facticia , como forma del síndrome de Munchausen por exceso de ingesta de carbonato cálcico ¹¹ .

Se conocen tres formas evolutivas del proceso , la primera ocurre al mes de la ingesta excesiva de calcio y clínicamente predominan los síntomas neurológicos . En la segunda se desarrollan calcificaciones de tejidos blandos y por último , la forma crónica o síndrome de Burnett en la que predominan las lesiones funcionales renales .

INTRODUCCIÓN .

Bioquímicamente se caracteriza por hipercalcemia sin hipercalciauria , azoemia , alcalosis metabólica , fosfatasa alcalina normal y elevación del producto calcio x fósforo con desarrollo de calcificaciones ectópicas . A la larga depara nefrocalcinosis sin nefrolitiasis e insuficiencia renal con hiperfosfatemia .

1.1.4.6.2. INTOXICACIÓN POR VITAMINA D .

La intoxicación por vitamina D es una causa rara de hipercalcemia en la actualidad , aunque fue causa frecuente hace 50 años , cuando se empleaba en múltiples tratamientos para artritis , tuberculosis y alergias , entre otros .

El mecanismo de la hipercalcemia por exceso de vitamina D es debido tanto al aumento de absorción intestinal de calcio , como al aumento de resorción ósea . Clínicamente depara hipercalciauria que siempre precede a la hipercalcemia , manteniéndose el fósforo sérico normal y la PTH normal o baja . Si la situación hipercalcémica se cronifica , pueden presentarse calcificaciones de partes blandas y nefrocalcinosis . Debido a la liposolubilidad y tendencia a acumularse en tejidos grasos , el retorno a la normocalcemia , tras intoxicación por vitamina D puede prolongarse entre dos y cinco meses .

El tratamiento lógicamente consiste en la supresión de la vitamina , habiéndose propuesto el tratamiento competitivo de la resorción ósea con bisfosfonatos con buenos resultados ²⁶⁵ .

1.1.4.6.3. INTOXICACIÓN POR VITAMINA A .

La intoxicación por vitamina A es también causa rara de hipercalcemia , si bien en la actualidad se ha incrementado su frecuencia , por su empleo como soporte nutricional y por tratamientos derivados del ácido retinóico , como en determinadas enfermedades tumorales ^{266 267} . Puede asociarse o potenciar la hipercalcemia de la intoxicación por vitamina D , siendo su mecanismo productor el aumento de resorción ósea .

INTRODUCCIÓN .

1.1.4.6.4. DIURÉTICOS TIACIDICOS .

Constituyen frecuente causa de hipercalcemia sobre todo hasta hace unos años en que se utilizaban ampliamente para el tratamiento de la hipertensión arterial . Otras veces son coadyuvantes junto a otra u otras causas , en el desarrollo de las crisis hipercalcémicas . En la hipercalcemia por tiacidas pueden intervenir varios mecanismos :

1. Inhibición de la prostaglandina PGE2 , lo que ocasionaría disminución de la actividad de la hidroxilasa renal , con consiguiente hipocalcemia y estimulación secundaria paratiroidea , con reducción de la excrección renal de calcio y aumento de la resorción ósea ²⁶⁸ .

2. Disminución del volumen extracelular con hemoconcentración y aumento de la concentración proteica .

1.1.4.6.5. LITIO .

El 15 % de los enfermos en tratamiento crónico con litio , tienen niveles elevados de PTH . El 13 % tienen hipercalcemia y si el seguimiento se prolonga en el tiempo aumenta su frecuencia , llegando a ser del 42 % a los 10 años de tratamiento ²⁶⁹ . El aumento de calcio sérico en los tratamientos crónicos puede ocurrir en tres situaciones :

1. Hipercalcemia con histología paratiroidea normal . Situación que reproduce iatrogenicamente los hechos típicos de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar . Al igual que aquella , cursa de forma asintomática sin litiasis , con hipercalcemia discreta , hipocalciuria , fosforemia normal , AMPc normal o disminuido y PTH normal o ligeramente elevada , pero en cualquier caso inadecuada para la cifra de calcemia . Efectos reversibles , tras la suspensión del medicamento ²⁷⁰ .

2. Hipercalcemia con hiperplasia paratiroidea . Situación que sugiere que el litio puede inducir hiperparatiroidismo secundario ²⁷¹ .

INTRODUCCIÓN .

3. Hipercalcemia y adenoma paratiroideo . Asociación conocida desde la publicación de Garfinkel en 1973 . El litio aumenta la captación celular de timidina , marcador de la síntesis de DNA , pudiendo actuar como mitógeno , favoreciendo el desarrollo tumoral de las células paratiroides ²⁷² .

Bioquímicamente el diagnóstico diferencial entre estas tres situaciones asociadas a la toma de litio es muy difícil , aunque la forma más frecuente es la primera de ellas y dado que es reversible , basta suspender el fármaco durante cuatro semanas , para que desaparezca la hipercalcemia .

1.1.4.6.6. TAMOXIFENO .

El tratamiento hormonal en el cáncer de mama , ya sea con andrógenos , estrógenos y sobre todo con tamoxifeno ²⁷³ es causa conocida de hipercalcemia. La hipercalcemia inducida por tamoxifeno se asocia al llamado fenómeno de la llamarada , que se ha atribuido al aumento de producción de PTHrP por el tejido tumoral ²³⁶ .

Ocasionalmente el antiestrógeno tamoxifeno empleado en una enferma con carcinoma de mama e HPP , produjo mejoría de las lesiones óseas del hiperparatiroidismo al comportarse en el hueso , como un estrógeno ²⁷⁴ .

1.1.4.6.7. TEOFILINAS .

En el 17 % de los casos de intoxicación por teofilinas y en algún caso de tratamiento en niveles terapéuticos , aparece hipercalcemia atribuida a que la teofilina disminuye la degradación del nucleótido cíclico , generado tras la estimulación de la PTH .

INTRODUCCIÓN .

1.1.4.6.8. CARBETIMER .

Desconociéndose el mecanismo , se ha comunicado hipercalcemia inducida por carbetimer , droga usada como antineoplásica ²⁷⁵ .

1.1.4.6.9. INTOXICACIÓN POR FLUIDOS TERAPÉUTICOS .

Son causas poco frecuentes de hipercalcemia , habiéndose comunicado casos por aporte excesivo de calcio en nutrición parenteral , en hemodiálisis , en perfusión extracorporea y en ultrafiltración arteriovenosa continua ²⁷⁶ .

1.1.4.7. OTRAS CAUSAS .

1.1.4.7.1. INMOVILIZACIÓN PROLONGADA .

La hipercalcemia por inmovilización es una causa infrecuente de hipercalcemia que fue descrita por Albright en 1941 . Es propia de adolescentes varones inmovilizados , atribuyéndose al predominio de la resorción sobre la aposición ósea ²⁷⁷ . Cuando se desarrolla en adultos suele existir patología ósea previa como enfermedad de Paget , cáncer o hiperparatiroidismo . Se ha descrito en pacientes con patología medular ²⁷⁸ , fracturas múltiples o síndrome de Guillain Barré .

Analíticamente cursa con hipercalcemia e hipercalciuria con PTH normal. Clínicamente existe riesgo de nefrolitiasis y de insuficiencia renal .

La movilización del enfermo mejora la hipercalcemia , pero si ello interfiere con la rehabilitación , puede tratarse con efectividad con calcitonina y bisfosfonatos ²⁷⁹ .

INTRODUCCIÓN .

1.1.4.7.2. ENFERMEDAD DE PAGET .

La enfermedad de Paget es la que existe una intensa y continua remodelación ósea , cursa con frecuencia con hipercalcemia , siendo rara la hipercalcemia. Cuando esta aparece , suele ser por coexistencia de otros factores hipercalcemiantes como toma de diuréticos , deshidratación o inmovilización .

1.1.4.7.3. SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA .

En el síndrome de inmunodeficiencia adquirida es más frecuente la aparición de hipocalcemia (17,9 %) que la de hipercalcemia (2,9 %) ²⁸⁰ .

Hipercalcemia se ha descrito asociada a la infección diseminada por citomegalovirus , cursando con valores bajos de PTH y calcitriol . La buena respuesta terapéutica a la calcitonina , sugiere que la causa sea el aumento de la resorción osteoclástica , inducida por el virus ²⁸¹ . Otras veces , la causa de la hipercalcemia es un proceso infeccioso , neoplásico o granulomatoso asociado .

La hipocalcemia puede tener varias causas ²⁸² como insuficiencia renal , hipoalbuminemia , sepsis o resistencia a la PTH . También pueden contribuir a ella , los tratamientos con aminoglicósidos o anfotericina B , que inducen hipomagnesemia ²⁸³ y los tratamientos con foscarnet ^{284 285} o pentamidina ²⁸⁶ .

1.1.4.7.4. HIPERCALCEMIA IDIOPÁTICA INFANTIL . SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN .

Es un síndrome infrecuente caracterizado por múltiples defectos del desarrollo , incluyendo estenosis aórtica supraauricular , retardo mental , facies de elfo e hipercalcemia con hipersensibilidad a la vitamina D . El síndrome se reconoció tras la II guerra mundial , al introducirse la leche enriquecida con vitamina D .

INTRODUCCIÓN .

Analíticamente cursa con aumento de calcitriol ²⁸⁷ y el exceso de calcio sérico se debe fundamentalmente al aumento de absorción intestinal de calcio . El defecto metabólico tiende a desaparecer , después de los primeros años de vida .

En un caso reciente se encontraron anomalías del péptido relacionado con los genes de la calcitonina y la elastina ²⁸⁸ .

1.1.4.7.5. HIPERCALCEMIA EN HEPATOPATÍA CRÓNICA .

Causa reconocida desde la comunicación de Gerhardt et al. ²⁸⁹ en enfermos con hepatopatía crónica sin hepatocarcinoma , en programa para trasplante hepático . El 87 % de los pacientes hipercalcémicos , asociaban insuficiencia renal leve o moderada . Los niveles de parathormona eran en general bajos y los de calcitriol , normales o bajos .

1.1.4.7.6. HIPERCALCEMIAS EN INSUFICIENCIA RENAL .

En la insuficiencia renal es habitual la tendencia a la hipocalcemia . Sin embargo existen al menos cinco situaciones que pueden cursar con hipercalcemia:

1. IATRÓGENA .

Los pacientes dializados y en tratamiento con carbonato cálcico y calcitriol pueden desarrollar hipercalcemia , lo que constituye causa no infrecuente ²⁹⁰ y de incidencia en aumento ²⁹¹ .

INTRODUCCIÓN .

2. POSTRASPLANTE RENAL .

Una vez que se produce el trasplante , la incapacidad para reducir la hiperproducción compensadora de PTH , por las glándulas hiperplásicas , condiciona hipercalcemia . A veces surge de forma aguda y obliga a realizar paratiroidectomía subtotal urgente , para preservar el trasplante . Otras veces aparece varios meses después del trasplante y su causa además de la hiperplasia paratiroidea puede ser la corrección de la resistencia a la acción de la PTH o a la supresión de los corticoides .

3. HIPERPARATIROIDISMO TERCIARIO .

El desarrollo de un adenoma paratiroideo sobre la hiperplasia del hiperparatiroidismo secundario , condiciona hipercalcemia al corregir la causa que originó la hiperplasia compensadora . La aparición de los tumores monoclonales del hiperparatiroidismo terciario se atribuye a la inactivación de un gen supresor tumoral del cromosoma 11 ²⁹² .

4. INTOXICACIÓN ALUMÍNICA .

Hace años ocurría en los enfermos dializados cuando el líquido de intercambio era rico en aluminio . Actualmente no se da esta circunstancia , pero la intoxicación alumínica puede ocurrir por la excesiva toma de antiácidos alumínicos. Clínicamente cursa con demencia y una peculiar y severa forma de osteomalacia , con dolores óseos , fracturas y miopatía proximal . La hipercalcemia se desarrolla al administrar calcio y vitamina D , porque el aluminio depositado en los huesos , impide que estos capten el calcio que se mantiene elevado en sangre .

El tratamiento clásico son los quelantes del aluminio como la deferoxamina, habiéndose comunicado buenos resultados con el empleo del 24,25 dihidroxi-vitamina D .

5. FASE POLIÚRICA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA .

Puede ocurrir hipercalcemia en la fase poliúrica de la insuficiencia renal aguda , especialmente si es debida a necrosis tubular aguda secundaria a rabdomiolisis .

En la fase oligúrica de la insuficiencia renal se depositan sales cálcicas en el músculo lesionado , deparando hipocalcemia , hiperfosfatemia , niveles bajos de calcitriol y altos de PTH . En esta fase existe resistencia periférica a la acción de la PTH por la uremia , por el déficit de calcitriol y por la hiperfosfatemia .

En la fase poliúrica se normaliza la fosforemia , se recupera la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y desaparece la resistencia a la acción de la PTH por lo que aumenta la resorción ósea y se moviliza el calcio depositado en músculo por lo que aparece hipercalcemia ²⁹³ . La hipercalcemia puede ser grave y prolongarse durante meses , requiriéndose diálisis en las formas agudas y tratamiento con bisfosfonatos o calcitonina en las formas crónicas ²⁹⁴ .

El mecanismo de la hipercalcemia tiene similitud con el que se produce en la fase de resolución de la calcinosis universal por dermatomiositis ²⁹⁵ .

INTRODUCCIÓN .

1.1.5. PRUEBAS DE UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

1.1.5.1. CALCIO SÉRICO .

La medida del calcio en sangre deberá repetirse al menos en tres ocasiones para confirmar la hipercalcemia . Dada la influencia en la cifra de calcio total de la concentración de proteínas séricas , se recomienda su medida simultánea y el empleo de alguna fórmula correctora :

- a) Calcio corregido por nivel de proteínas totales (Fórmula de Parfitt) .

Es útil para calcemias entre 6 y 14 mg % .

$$Cac = \frac{Caa}{\left(0.55 + \frac{PT}{16}\right)}$$

Donde Cac es el calcio corregido , Caa el calcio actual y PT las proteínas totales en gr/100 ml .

- b) Calcio corregido por nivel de albúmina .

$$Cac = Caa - Alb + 4.0$$

Donde Alb representa la albúmina sérica en gr/100 ml y Cac y Caa las calcemias corregida y actual .

- c) Forma simplificada .

Restar o sumar 0,65 por cada gramo de proteínas totales que sobrepase o sea inferior , a la cifra media de 7,4 gr/100 ml.

INTRODUCCIÓN .

1.1.5.2. CALCIO IÓNICO .

Su determinación es importante al representar la forma activa del ión calcio. A veces no es posible su medida directa por método de electrodo selectivo, recurriéndose entonces al cálculo por el nomograma de Mc Lean y Hastings ²⁹⁶, que aparece representado en el gráfico 1.8.

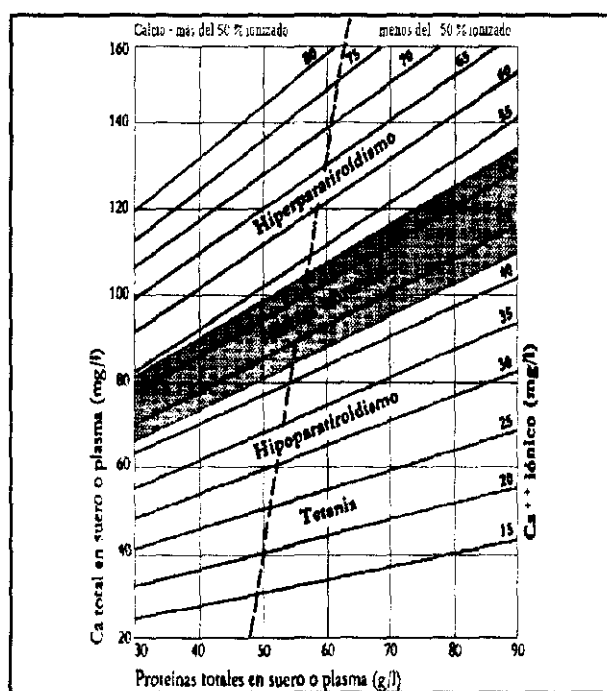


Gráfico 1.8. Nomograma para cálculo del calcio iónico .

La medida del calcio iónico tiene mayor interés en las alteraciones de los niveles proteicos y en aquellos casos de hipercalcemia intermitente o de calcemias ligeramente elevada , para confirmar la existencia de verdadera hipercalcemia .

1.1.5.3. CLORO SÉRICO E ÍNDICES DEL CLORO .

El exceso de PTH induce hipercloremia al inhibir la secreción renal del ión hidrógeno . Por ello el aumento del cloro en sangre se ha considerado como medida indirecta de la actividad paratiroidea . Hasta la determinación rutinaria de PTH-i , la determinación de cloro sérico se ha considerado como uno de los mejores discriminantes elementales entre las causas paratiroidea y extrapariroidea de hipercalcemia , llegando a discriminar hasta el 84 % de los casos , con mínimo coste económico .

La sensibilidad de la medida del cloro en la diferenciación de las hipercalcemias , mejora cuando se combina con la medida del fósforo , mediante el cociente cloro / fósforo , prueba propuesta por Palmer en 1974 . Valores mayores de 33 son sugestivos de HPP y menores de esa cifra sugieren hipercalcemia no paratiroidea ²⁹⁷ . La prueba ha tenido defensores ²⁹⁸ , pero también detractores como Pak et al. y Boyd y Landenson , alegando solapamiento de resultados .

Una modificación del índice Cl/P clásico , consiste en expresar el valor del cloro en miliequivalentes por litro y el del fósforo en miligramos por decilitro . El punto discriminante es entonces 5 y con ello se consigue reducir la tasa de falsos positivos de 29 % a 6 % ²⁹⁹ .

Otra modificación es la fórmula propuesta por Lindl y Ljunghall , según la cual solo 3 % de las hipercalcemias asociadas a malignidad y 4 % de los HPP, serían incorrectamente clasificados ³⁰⁰ .

$$Ind = \frac{(Cl-84) \times (Alb-15)}{Fosf}$$

Donde Cl es el cloro sérico , Alb la albúmina y Fosf la fosfatemia .

INTRODUCCIÓN .

1.1.5.4. ÍNDICES DE FOSFATURIA .

Son medidas indirectas de la función paratiroidea , habiendo sido muy cuestionada su utilidad pues en los resultados influye el grado de función renal , las oscilaciones fisiológicas de la fosfaturia y la ingesta dietética de fosfato , en el sentido de que la ingesta pobre en fosfato aumenta su reabsorción tubular ³⁰¹ . Por ello , las pruebas deben hacerse con dieta controlada en calcio y fósforo , existiendo protocolos según autores , con recogida de muestras de 24 horas o mas frecuentemente con períodos cortos de tiempo , como 2 o 4 horas .

La persistencia en el tiempo de utilización clínica de estas pruebas se debe, como ya se ha comentado en otras partes de este trabajo , a las dificultades para encontrar métodos efectivos de determinación de PTH .

1.1.5.4.1. ACLARAMIENTO DE FOSFATO .

Se determina por la fórmula standard del aclaramiento y su valor normal es de $10,8 \pm 2,7$ ml/min . Está aumentado en los hiperparatiroidismos y disminuido en los hipoparatiroidismos ³⁰² .

$$Clp. (ml/min) = \frac{Po \times Vo}{Ps}$$

Donde Po es el fósforo urinario en mgr/100 , Vo es el volumen urinario en ml/min y Ps es el fósforo sérico en mgr/100 .

1.1.5.4.2. EXCRECCIÓN FRACIONAL DE FOSFATO (EFP) .

Relaciona el aclaramiento de fosfato con el de creatinina según la siguiente fórmula :

$$EFP = \frac{Clp}{Clc}$$

Los valores normales están comprendidos entre 0,15 y 0,05 , estando elevados en el hiperparatiroidismo y descendidos en el hipoparatiroidismo .

1.1.5.4.3. ÍNDICE DE EXCRECIÓN DE FOSFATO (IEP) .

Se basa al igual que el anterior , en la relación entre los aclaramientos de fosfato y creatinina , estando sus valores normales comprendidos entre $\pm 0,10$. Se obtienen valores elevados en los hiperparatiroides y disminuidos en los hipoparatiroides .

$$IEP = \frac{Clp}{Clc} - (0.055 \times Ps) + 0.07$$

Donde Clp y Clc son los aclaramientos de fosfato y creatinina respectivamente y Ps es el fósforo sérico .

1.1.5.4.4. REABSORCIÓN TUBULAR DE FOSFATO (RTP) .

Relaciona los aclaramientos de fosfato y creatinina , estando los valores normales entre el 85 y 90 % . Valores inferiores son propios del hiperparatiroidismo y superiores del hipoparatiroidismo .

$$RTP\% = 100 \times \left(1 - \frac{Clp}{Clc}\right)$$

INTRODUCCIÓN .

1.1.5.4.5. TmP / GFR .

El TmP / GFR representa la reabsorción tubular máxima de fosfato en función del filtrado glomerular , considerándose como el parámetro indirecto de actividad PTH más completo , dado que es el único índice que expresa la reabsorción tubular de fosfato , como función de la tasa de filtración glomerular y de la concentración sérica del mismo ³⁰³ .

El calculo directo del TmP/GFR es muy complejo , por lo que habitualmente se mide con el nomograma de Walton y Bijvoet ³⁰⁴ , a partir de los niveles séricos de fósforo y de la reabsorción tubular de fosfato (Gráfico 1.9) .

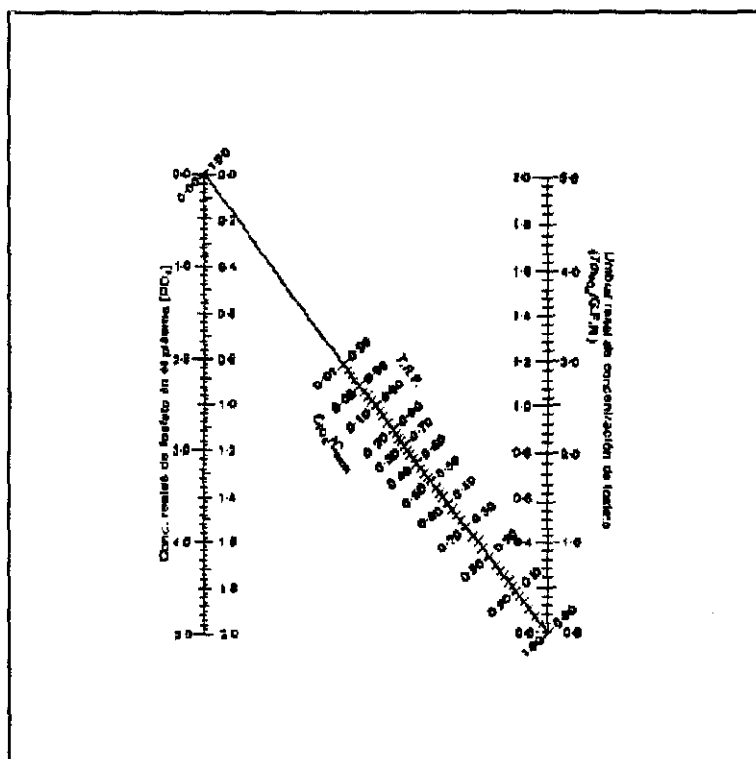


Gráfico 1.9. Nomograma para cálculo del TmP/GFR.

INTRODUCCIÓN .

Los valores normales están comprendidos entre 2,5 y 4,2 mgr/dl , elevándose ligeramente en la mujer postmenopáusica y sobre todo en los niños en crecimiento . Los hiperparatiroides tienen valores significativamente bajos de TmP/GFR , estando elevados en los hipoparatiroides .

Al igual que los anteriores índices de fosfato , se han propuesto varias formas de recogida de las muestras urinarias , generalmente con tiempos cortos de recogida en ayunas , existiendo experiencia con buenos resultados (sensibilidad de 92,7 %) , con muestras de orina de 24 horas y dieta libre ³⁰⁵ .

La determinación del TmP / GFR es una prueba útil , económica y accesible al clínico , con alta sensibilidad para el diagnóstico del HPP .

1.1.5.5. AMP CÍCLICO URINARIO Y NEFROGÉNICO .

La hormona paratiroidea induce en las células del túbulo renal un aumento local de la síntesis de AMPc que se vierte a la luz tubular , de forma que la excreción urinaria de AMPc , es un índice fiable de la actividad de PTH circulante , biologicamente activa ³⁰⁶ .

Aunque la principal contribución a la excreción urinaria de AMPc es la hormona paratiroidea , tienen también efecto sobre la adenilciclase renal la vasopresina , el glucagón , las catecolaminas y la calcitonina . La eliminación urinaria de AMPc varía también con la edad y se correlaciona directamente con el grado de calcemia ³⁰⁷ , teniendo utilidad incluso en los enfermos con discreta insuficiencia renal , con valores de creatinina sérica de hasta 3 mg/dl .

La misma razón que prolongó el empleo clínico de los índices de fosfato, es decir el retraso en la disponibilidad de métodos eficaces de medición de PTH, contribuyó a la durabilidad de la medición del AMPc urinario , cuya sensibilidad fue mejorada al expresar los resultados como tasa de excreción urinaria en función del filtrado glomerular ³⁰⁸ . Aunque actualmente con la determinación de PTH-i, las determinaciones del AMPc tienen menor utilidad en el diagnóstico del HPP , siguen teniendo empleo en la clarificación de otras alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico ²²² .

INTRODUCCIÓN .

1. AMPc URINARIO TOTAL .

El AMPc urinario total representa la suma del AMPc filtrado , proveniente de la circulación y del AMPc excretado por el túbulo renal , por acción fundamentalmente de la PTH . Se calcula por la siguiente fórmula :

$$AMPc . U . T . = \frac{AMPco}{Cro} \times Crs$$

Donde AMPco es el valor de AMPc en orina de 24 horas o de una muestra sincronizada , Cro es la creatinina en orina y Crs la creatinina en sangre .

Los valores normales son de 1,83 a 4,50 nmol/100 mg de GF , estando elevados en el hiperparatiroidismo .

2. AMPc NEFROGÉNICO .

La diferencia entre el AMPc urinario total y el AMPc sanguíneo nos mide el AMPc nefrogénico , que sería el AMPc excretado por el túbulo renal , por acción fundamentalmente de la PTH .

$$AMPc . N = AMPc . U . T . - AMPc . S$$

Los valores normales son de 0,34 a 2,70 nmol/100 ml de filtrado glomerular .

INTRODUCCIÓN .

1.1.5.6 . HORMONA PARATIROIDEA .

El inmunoanálisis para PTH se desarrolló por primera vez en 1963 , sin embargo la interpretación de resultados fue más dificultosa que la de otras hormonas peptídicas , por tres razones : 1. Baja concentración sérica de PTH , 2. Dificultad de obtención de anticuerpos reactivos frente a la PTH humana y 3. Heterogeneidad molecular de la hormona paratiroidea circulante .

Los avances en el análisis e interpretación de la parathormona sérica son consecuencia de los siguientes desarrollos :

1. Mayor conocimiento de la secreción , metabolismo , aclaramiento y formas circulantes de PTH .
2. Síntesis de fragmentos y análogos de PTH humana , para uso como inmunógenos, trazadores , y standares del ensayo .
3. Desarrollo de RIA homólogo y específico para región media molecular , y
4. Desarrollo de inmunoensayo no competitivo para dos sitios de la molécula , lo que permite determinar PTH intacta (PTH-i) .

Como se recordó en el capítulo de fisiología , la hormona paratiroidea circulante es heterogénea . Ello ocasionó el desarrollo de métodos de medición frente a los fragmentos carboxiterminal PTH-c , aminoterminal PTH-n o hacia la media molécula PTH-mm (región 44-68) .

La determinación del fragmento carboxiterminal , el más fácil técnicamente por larga vida media , no indica el grado de producción paratiroidea sino más bien su grado de depuración . El fragmento aminoterminal es de medida difícil , dada su breve vida media y por ello , tanto la determinación de los fragmentos caboxi y aminoterminal carecen de la sensibilidad necesaria , mostrando superposición de valores entre controles sanos , hiperparatiroides e hipercalcémicos por otras causas . Los ensayos homólogos para la región media mejoraron la sensibilidad en el diagnóstico del hiperparatiroidismo , pero la gran mejora de resultados se obtuvo al cambiar las técnicas específico-regionales de PTH por la medida de PTH intacta . Frente a la medida de PTH-c y PTH-n , la medida de PTH-i ha supuesto una mejora en la sensibilidad diagnóstica del 75 al 97 % ³⁰⁹ . La determinación de PTH-i no mejora significativamente la sensibilidad respecto a la que ofrecía la PTH-mm , pero sí mejora significativamente la especificidad al diferenciar los casos de hipercalcemia asociada a malignidad ^{310 311} .

INTRODUCCIÓN .

La PTH intacta se determina por análisis radioinmunométrico ³¹² o inmunoquímico-luminométrico ³¹³ de dos puntos (39-84 y 1-34) . Los límites de detección del método son de unos pocos micromoles lo que permite medir la hormona , incluso en individuos normales . Aunque son minoría los casos de HPP en los que la PTH-i no está elevada , se ha propuesto como método para aumentar la sensibilidad , la medida combinada de PTH-i y PTH-mm ³¹⁴ .

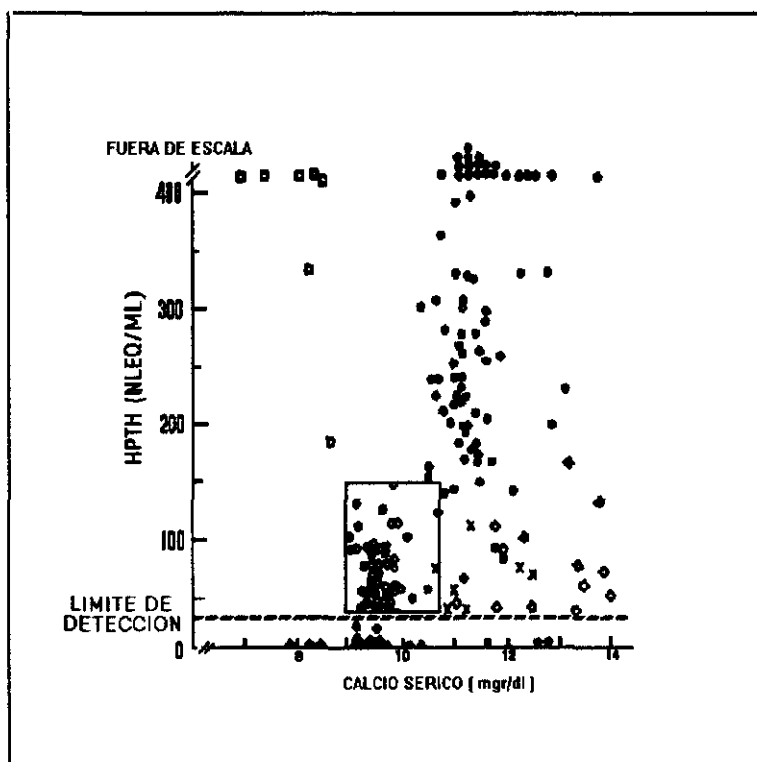


Gráfico 1.10. Relación entre calcemia y PTH sérica en diversas patologías.

La medición de la PTH-i ha permitido conocer y definir un ritmo circadiano de secreción paratiroidea . Entre las 2 y las 6 horas de la madrugada , se secreta un amplio pico de PTH que se acompaña de aumento de AMPc nefrogénico . Posteriormente entre las 6 y las 10 horas , existen grandes oscilaciones de la secreción , estabilizandose después hasta una nueva elevación vespertina . Por ello, la hora mas recomendable para la toma de muestras , es entre las 11 y las 14 horas . El ritmo de secreción parece deberse a variaciones del calcio iónico y del fosfato , perdiéndose en el HPP y a veces en sujetos sanos ³¹⁵ .

INTRODUCCIÓN .

La determinación de la calcemia simultánea a la de PTH es esencial para la interpretación de los resultados . La representación gráfica de los niveles de PTH en función de la calcemia , es una forma útil y sencilla de discriminar entre diversos grupos de alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico (Gráfico 1.10) y que puede ampliarse relacionandolo con el fosfato ³¹⁶ .

1.1.5.7. PROTEÍNA RELACIONADA CON LA PTH .

Al igual que en la determinación de PTH , han surgido métodos para los fragmentos carboxiterminal aminoterminal y media molécula de la PTHrP . El fragmento carboxiterminal se elimina por filtración glomerular , por ello en los enfermos con insuficiencia renal proporciona valores elevados , aún sin cáncer y sin hipercalcemia ³¹⁷ . Los resultados mas sensibles y específicos se obtienen con los métodos dirigidos a la media molécula ³¹⁸ , existiendo técnicas para el fragmento 37-74 ³¹⁹ y para el 37-67 ³²⁰ .

En ausencia de determinación de PTHrP , la medida del AMPc es un marcador de hipercalcemia humoral de la malignidad ³²¹ , puesto que en la mayoría de circunstancias , la medida del nucleótido es un índice sensible y específico de la bioactividad de la PTH o de sus análogos ³²² .

1.1.5.8. METABOLITOS DE LA VITAMINA D .

1. 25 HIDROXICOLECALCIFEROL (CALCIDIOL) .

Su medida se considera índice nutricional de vitamina D . Se determina por método de competición proteica o por radioinmunoensayo .

Valores normales : $14,9 \pm 5,5$ ng/ml ³²³ .

2. 1,25 DIHIDROXICOLECALCIFEROL (CALCITRIOL) .

La medida del calcitriol es compleja por requerir purificación previa por cromatografía líquida de alta eficacia o por microcolumnas . Se determina por bioensayo valorando la capacidad de movilización cálcica en células embrionarias óseas .

Valores normales : 35 ± 11 pg/ml ³²¹ .

1.1.5.9. MARCADORES DE FORMACIÓN Y RESORCIÓN ÓSEA .

1. Marcadores de formación ósea ³²⁴ :

- Fosfatasa alcalina .
- Osteocalcina .
- Otras proteínas no colágenas de la matriz como osteonectina , gla-proteína de la matriz , osteopontina y alfa 2 SH glicoproteína .
- Procolágeno y otros péptidos colágenos de la matriz como la extensión C-terminal del procolágeno I y la eliminación urinaria de hidroxiprolina no dializable .

b) Marcadores de resorción ósea ³²⁵ :

- Cociente calcio/creatinina urinaria .
- Fosfatasa ácida tartrato resistente .
- Hidroxiprolina urinaria .
- Otras sustancias derivadas de la degradación del colágeno como el glicósido de hidroxilina , puentes intermoleculares piridinolínicos y la actividad enzimática de prolina iminopeptidasa .

1.1.5.10. DISCRIMINANTES MATEMÁTICOS .

El uso de análisis univariante , empleando la t de Student con los resultados de las pruebas de laboratorio , puede mostrar diferencias significativas entre diversos grupos de enfermedades o controles , pero no aporta una óptima separación en el diagnóstico diferencial de las hipercalcemias , por eso clásicamente se recurrió al análisis multivariante . Dentro de las técnicas multivariante , el análisis de la función discriminante es el más indicado en el proceso de diagnóstico clínico , porque proporciona la máxima separación entre grupos . Los discriminantes publicados hasta la fecha , separan entre hipercalcemias de origen paratiroideo o no paratiroideo , entre hipercalcemias paratiroideas o tumorales y entre hiperparatiroidismos y sujetos sanos .

Los problemas del empleo de funciones discriminantes son :

1. Validación externa . Los resultados obtenidos en un área sanitaria , no tienen por que ser extrapolables a otra distinta , por lo que antes del empleo sistemático, el discriminante debe ser validado con los datos propios .

2. Complejidad del cálculo . Problema menor , actualmente resuelto con la ayuda de un proceso automático de cálculo .

1.1.5.10.1. DISCRIMINANTE DE WONG Y FREIER .

Función discriminante que combinando los valores séricos de calcio , cloro, fosfatasa alcalina y PTH , es capaz de clasificar correctamente el 96,7 % de los enfermos hipercalcémicos ³²⁶ , asignándoles como causa paratiroidea o no paratiroidea , según el resultado sea negativo o positivo .

$$D.Wong = 0,40563 \times Ca - 0,10357 \times Cl + 0,00363 \times FAL - 0,00802 \times PTH$$

Donde Ca el la calcemia en mgr/dl , Cl el cloro en nmol/l , FAL la fosfatasa alcalina en u/l y PTH la hormona paratiroidea en microL Eq/ml .

INTRODUCCIÓN .

1.1.5.10.2. DISCRIMINANTES DE FRASER Y WATSON .

Son discriminantes bidimensionales . La representación en un plano de dos discriminantes lineales distingue entre cinco grupos . Los hiperparatiroidismos primarios se distribuyen en los círculos A , B y E según la menor o mayor afectación ósea , mientras que las hipercalcemias asociadas a malignidad se agrupan en los círculos C y D (Gráfico 1.11) .

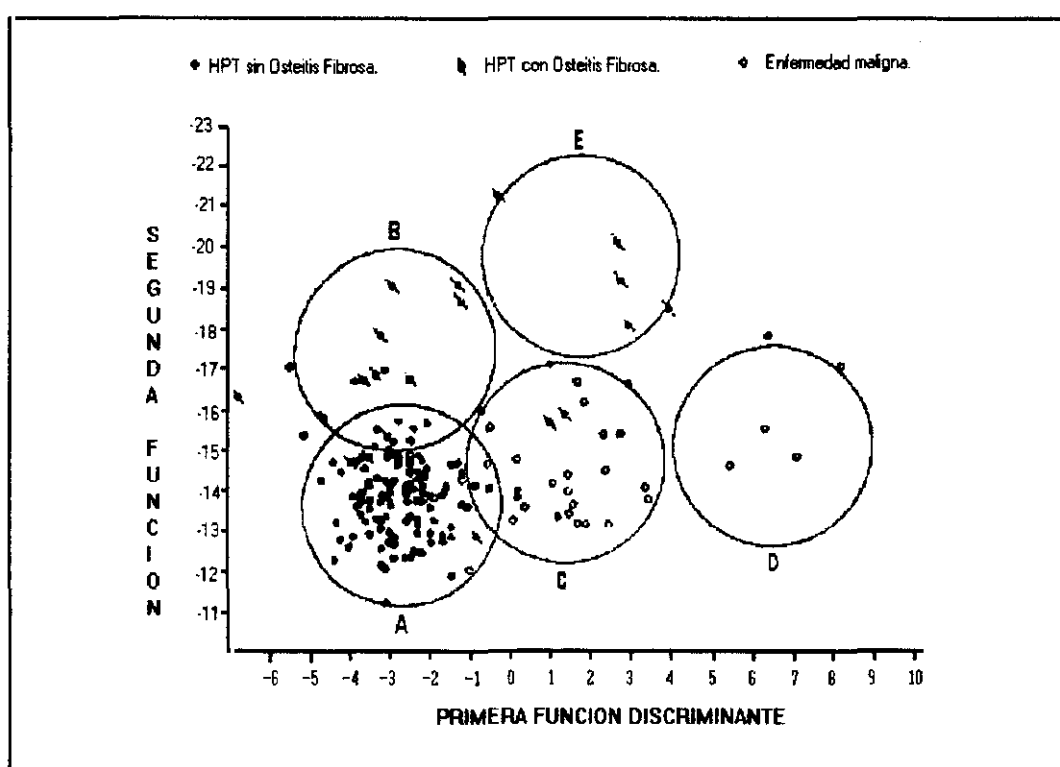


Gráfico 1.11. Discriminantes de Fraser-Watson.

Existen dos versiones de este discriminante , la más antigua que discrimina el 90 % de los casos de hipercalcemia ³²⁷ y la segunda con la que se alcanza una discriminación del 93 % ³²⁸ y a la que corresponden las siguientes fórmulas :

$$\begin{aligned} \text{Disc.1} = & + 3,8375 \times \text{Ps} - 0,8230 \times \log_{10} \text{FAL} - 0,1095 \times \text{Cl} + 0,0048 \times \text{CO3H} \\ & + 4,2989 \times \log_{10} \text{Ur} + 0,0125 \times \text{VSG} + 4,0532 \end{aligned}$$

INTRODUCCIÓN .

$$\text{Disc.2} = + 0,9198 \times \text{Ps} - 3,6206 \times \log_{10} \text{FAL} - 0,1030 \times \text{Cl} + 0,1475 \times \text{CO3H} \\ - 1,7608 \times \log_{10} \text{Ur} + 0,0025 \times \text{VSG} + 1,7088$$

Donde Ps es el fósforo sérico en mmol/l , FAL la fosfatasa alcalina en IU/l, Cl el cloro en mmol/l , CO3H el bicarbonato en mmol/l , Ur la urea en mmol/l y VSG la velocidad de sedimentación en mm/h .

1.1.5.10.3. DISCRIMINANTE DE BOYD Y LADENSON .

Análisis discriminante logístico con el que estos autores llegan a tener una precisión del 94,4 % en la asignación de la hipercalcemia , como debida a HPP o asociada a una neoplasia maligna . Para ello utiliza exclusivamente los valores de albúmina , PTH-c y cloro ³²⁹ . Analizando 18 pruebas de laboratorio , ninguna de ellas de forma aislada superó el 81 % de asignaciones correctas . Las pruebas más útiles para la diferenciación , según estos autores son : albúmina , PTH-c , ph , colesterol , cloro , FAL , fósforo e índice CL/P .

1.1.5.10.4. DISCRIMINANTE DE LO CASCIO ET AL .

Discriminante propuesto para la separación entre hipercalcemias de origen paratiroideo y no paratiroideo, asignando correctamente el 96 % de los casos ³³⁰ .

$$\text{Disc.L.C} = 0,132 \times \text{Ca} - 5,320 \times \text{Ps} + 0,0036 \times \text{FAL} - 0,0772 \times \text{CO3H} \\ + 0,427 \times \text{Cl} + 1,166 \times \text{Cr} - 0,4226 \times \text{RTP}$$

Donde Ca representa el calcio sérico en mgr/dl , Ps el fósforo sérico en mgr/dl , FAL la fosfatasa alcalina en mU/ml , CO3H el bicarbonato en mEq/l , Cl el cloro sérico en mEq/l , Cr la creatinina sérica en mgr/dl , y RTP la reabsorción tubular de fosfato . El punto discriminante es : - 5,763 . Los valores superiores sugieren HPP y los valores inferiores , el resto de hipercalcemias .

INTRODUCCIÓN .

1.1.5.10.5. DISCRIMINANTE DE TRANSBOL ET AL .

Análisis multivariante basado en los efectos de la PTH sobre el metabolismo renal del calcio y el fósforo . La prueba proporciona 93'5 % de diagnósticos precisos ³³¹ .

$$HDI = \frac{Cao \times 100 \times Ps}{Cas \times Clcr}$$

Donde Cao es el calcio en orina en mg/24 h , Ps es el fosfato sérico en mg/dl , Cas es el calcio sérico en mg/dl y Clcr el aclaramiento de creatinina en ml/min .

El punto discriminante es 137 , de forma que valores mayores corresponden a hipercalcemias no paratiroides y valores inferiores son los encontrados tanto en el HPP como en la HHM por PTHrP .

1.1.5.10.6. DISCRIMINANTES DE LAFFERTY .

Existen tres versiones , todas con alta rentabilidad ³³² y en todas ellas , los valores positivos indican hipercalcemia por HPP mientras que los negativos se corresponden con el resto de hipercalcemias .

1. Lafferty 1 .

$$L.1 = 0,186 \times Hcto - 1,24 \times Exc.Ca. - 1,51 \times Ps - 0,062$$

Clasifica correctamente el 91 % de los casos .

2. Lafferty 2 .

$$L.2 = 0,222 \times Hcto + 0,755 \times Cl - 1,48 \times Exc.Ca. - 1,92 \times Ps - 77,41$$

INTRODUCCIÓN .

Este segundo discriminante es capaz de clasificar correctamente el 95 % de los enfermos y hasta el 98 % , cuando se eliminan los casos con vómitos o toma de diuréticos .

3. Lafferty 3 .

$$L.3 = 0,219 \times Hcto + 0,739 \times Cl + 0,028 \times PTH - 1,53 \times Exc.Ca - 1,66 \times Ps - 79,15$$

Clasifica correctamente hasta el 99 % de las hipercalcemias .

En las tres formulas , Hcto es el hematócrito , Exc.Ca. es el llamado "exceso de calcio" o diferencia entre la calcemia determinada y el valor máximo normal del calcio en el laboratorio de referencia , Ps es el fósforo sérico en mgr/dl , Cl el cloro en mEq/l y PTH la hormona paratiroidea en microL Eq/ml.

1.1.5.10.7. DISCRIMINANTE DE BENSON ET AL .

Método discriminante entre enfermos con hiperparatiroidismo primario y sujetos normales . Tiene eficacia del 92 % y está basado en los valores de calcio total corregido por la albúmina , calcio iónico y PTH-mm³³³ .

1.1.5.10.8. DISCRIMINANTE DE FISKEN ET AL .

Utilizando los valores de calcio , albúmina , AST , cloro y bicarbonato séricos , la fórmula presentada por estos autores , clasifica correctamente el 90 % de los enfermos con hipercalcemia , asignándoles al grupo del HPP o al de la hipercalcemia asociada a malignidad¹³ .

INTRODUCCIÓN .

1.1.5.10.9. DISCRIMINANTE DE GIBB ET AL .

Fórmula discriminante de hipercalcemia usando albúmina , fosfato , cloro, log 10 de la calciuria por litro de filtrado glomerular y log 10 de la gamma glutamiltransferasa ³³⁴ .

1.1.5.10.10. DISCRIMINANTE DE SHIRATA ET AL .

Es un discriminante que aplica dos fórmulas de forma sucesiva ³³⁵ :

$$F1 = - 0,660 \times \text{Fósforo} + 0,142 \times \text{Cloro} + 0,564 \times \text{Albúmina} - 14,4$$

Valores de F1 mayores de 0,641 corresponden al HPP . La aplicación de esta primera fórmula depara sensibilidad de 100 % y especificidad de 72,5 % .

$$F2 = - 2,61 \times \text{Fósforo} + 0,286 \times \text{Cloro} - 4,24 \times \text{Creatinina} - 19,3$$

Valores de F2 mayores de 0,412 corresponden al HPP . La aplicación de esta segunda fórmula aporta sensibilidad de 100 % y especificidad de 98 % .

1.1.5.10.11. DISCRIMINANTE DE LACHER ET AL .

Una fórmula discriminante con la combinación de los valores de albúmina, PTH-c y cloro , clasificó correctamente como HPP ó hipercalcemia asociada a malignidad , el 92 % de los casos . Cuando se empleó discriminación logística con 20 variables , la clasificación fue correcta en el 100 % de los casos ³³⁶ .

INTRODUCCIÓN .

1.1.5.10.12. DISCRIMINANTE DE FROLICH ET AL .

Es un discriminante para diferenciar entre las hipercalcemias significativas y las que no lo son , obteniendo clasificación correcta en 84 % de mujeres y en 77 % de varones . Los factores discriminantes empleados son , en la mujer : fosfato , albúmina , proteínas totales , LDH y hemoglobina , mientras que en el varón son : edad , albúmina , proteínas totales y FAL ³³⁷ .

1.1.5.10.13. DISCRIMINANTE DE MUÑOZ Y DÍAZ .

Análisis de regresión discriminante por pasos , que utiliza las determinaciones de calcio sérico , excreción de calcio en ayunas , reabsorción tubular máxima de fosfatos (TmP/GFR) y PTH-mm . Estos autores proponen que el empleo de discriminantes como pruebas de primera línea , tienen buen rendimiento coste/eficacia en el diagnóstico de la hipercalcemia ³³⁸ .

1.1.5.11. PRUEBAS FUNCIONALES .

1.1.5.11.1. SUPRESIÓN CON CORTICOIDES .

En la actualidad tiene más interés conceptual que práctico . La cortisona inhibe la actividad del calcitriol y no influye en los efectos metabólicos de la PTH. Por ello esta prueba se usó , para distinguir entre las hipercalcemias mediadas por exceso de formas activas de vitamina D , en las que disminuía la cifra de calcio , de las causadas por exceso de PTH , en las que no había respuesta . La existencia de respuestas atípicas , sobre todo por falta de respuesta en casos no paratiroides , hizo que la prueba perdiera predicamento , aún antes de la disponibilidad de la determinación de PTH , aunque combinada con el discriminante de Watson y Fraser ofrece una discriminación del 99 % ³²⁸ .

INTRODUCCIÓN .

1.1.5.11.2. SOBRECARGA ORAL DE CALCIO .

Indicada en los pacientes con mínimas elevaciones de calcemia , hipercalcemia intermitente , hipercalciuria o sintomatología sugestiva de HPP con normocalcemia .

Se administra una dosis oral de 1000 mg de calcio , midiendo calcio y PTH-i séricos a los tiempos 30 , 60 y 120 minutos . La diferencia entre la PTH-i basal y tras el estímulo , diferencia significativamente entre los enfermos hiperparatiroides y los controles ³³⁹ .

1.1.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HIPERCALCEMIA .

La hipercalcemia y el diagnóstico diferencial de sus causas es un problema común en Medicina . La hipercalcemia puede aparecer como manifestación de muchas enfermedades , pero solo es frecuente en unas pocas . De hecho la mayoría de las veces se debe a una neoplasia maligna o al hiperparatiroidismo primario ¹³ .

El diagnóstico diferencial puede hacerse en muchos casos con una detallada toma de antecedentes , el examen físico y varias exploraciones rutinarias de laboratorio y Radiología . Otras veces , la causa no es evidente y resulta difícil el diagnóstico . De particular interés es la distinción , entre las causas benignas y malignas de hipercalcemia y sobre todo , el despistaje de los " lobos disfrazados de cordero " ³⁴⁰ o casos aparentemente benignos y que no lo son .

La demostración de hipercalcemia con índices de función paratiroidea inapropiadamente altos , se considera diagnóstica de hiperparatiroidismo . La determinación de parathormona , es la prueba idónea para diferenciar las causas paratiroides y no paratiroides . Como la disponibilidad de la medida de PTH ha sido tardía y falible , han perdurado métodos indirectos de actividad paratiroidea

INTRODUCCIÓN .

como las medidas de cloro sérico , el cociente Cl/P , los índices de fosfaturia , el equilibrio ácido base y la eliminación de AMPc . Como ninguna de estas pruebas de forma aislada , superaba sensibilidad del 90 % , se comenzaron a utilizar combinaciones de varias pruebas , mediante análisis discriminante . En la tabla 1.3 , inspirada en la publicada por Lafferty ³⁴¹ , se relacionan los resultados de algunos de estos discriminantes matemáticos , con indicación del porcentaje de asignaciones correctas .

TABLA 1.3 . Resultado de varios discriminantes .

AUTOR	Discriminantes	% Aciert
Fraser et al. 1.	P,BUN,FA,Cl,CO3H	90
Fraser et al. 2.	P,BUN,FA,Cl,CO3H,VSG	93
Transbol et al.	Ca,P,Ccr,Ca u	93,5
Lo Cascio et al.	P,RTP,Cl,CO3H,FA,Ca,Creat	96
Lafferty 1.	Cl,Ca,P,Hct	91
Lafferty 2.	Cl,Ca,P,Hct	98
Lafferty 3.	PTH,Cl,Ca,P,Hct	99
Fisken et al.	Alb,Ca,AST,Cl,CO3H	90
Wong et al.	PTH,FA,Cl,Ca	96,7
Boyd et al.	Alb,PTH,Cl	94,4
Lacher et al.	Alb,PTH-c,Cl	92
Benson et al.	Ca corr,Ca ion,PTH	92

Como ya se ha expresado , la determinación de PTH-i con inmunoensayo para dos sitios de la molécula , ha sido el más importante test de laboratorio , para el diagnóstico diferencial de las hipercalcemias ³⁴² . Diagnóstico que se simplifica aún más , si se dispone de la medida simultánea de PTH-i y PTHrP ^{343 344} .

INTRODUCCIÓN .

Sin embargo , aún disponiendo de determinaciones de PTH-i existen varias causas que inducen a error ^{341 345} :

- La dieta pobre en calcio y rica en fósforo , puede enmascarar hipercalcemias leves.
- Aumentos de calcio y PTH-i pueden darse en el 20 % de los casos de hipercalcemia hipocalciúrica familiar y en la hipercalcemia por litio .
- Del 3 al 5 % de los enfermos con HPP , tienen valores de PTH-i en el limite superior de lo normal .
- Del 20 al 30 % de las hipercalcemias malignas tienen concentraciones bajas pero detectables de PTH-i ³⁴⁶ .
- Aumento de PTH-i es muy raro en la hipercalcemia de la malignidad , excepto en la asociación con un HPP o en la excepcional secreción de verdadera PTH por el tumor.
- Elevación de calcio y cloro séricos , puede darse en la tirotoxicosis .
- La insuficiencia renal destruye el valor de la mayoría de determinaciones analíticas como cloro , fósforo , calcitriol , calciuria , Hematócrito , AMPc nefrogénico y análisis multivariantes , pero no el de la PTH-i o PTH-n .
- Normocalcemia con elevación de PTH-i puede existir en : déficit de vitamina D , tratamientos anticonvulsionantes , corticoides , resinolectiramina , laxantes , raquitismo vitamin D resistente , pseudohipoparatiroidismo , hipomagnesemia , insuficiencia renal crónica , embarazo , hipercalciuria idiopática.

Las mayores dificultades diagnósticas se centran en separar el hiperparatiroidismo primario de algunas neoplasias ocultas , de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar y de la sarcoidosis ³⁴⁷ .

INTRODUCCIÓN .

En la diferenciación entre el hiperparatiroidismo primario y la hipercalcemia humoral por PTHrP , además de las determinaciones de PTH-i y PTHrP , es útil el nivel de calcitriol , pues está elevado en el HPP por el estímulo de la PTH y de la hipofosfatemia , mientras que los niveles son característicamente bajos en la HHM .

Sigue teniendo validez el criterio clínico de cronicidad ³⁴⁸ , según el cuál, una hipercalcemia de más de un año de evolución , con disminución del TmP/GFR , constituye una evidencia definitiva de hiperparatiroidismo primario que no requiere de comprobación adicional de laboratorio ³⁴⁹ .

La elevación de FAL en una hipercalcemia , en ausencia de osteítis fibrosa quística o intensa resorción subperióstica , sugiere un mecanismo no mediado por la PTH .

Valores altos de hipercalcemia sugieren causa tumoral . Dentro del hiperparatiroidismo primario , los valores más altos de calcemia lo deparan , el carcinoma paratiroideo y la hiperplasia de células claras .

En la Tabla 1.4 se presenta un diagnóstico diferencial esquemático de 16 causas de hipercalcemia , en base a 7 parámetros analíticos y que está basado en el publicado por Lafferty ³⁴¹ .

TABLA 1.4. Diagnóstico diferencial de hipercalcemia . Basado en Lafferty (ver texto).

Diagnóstico	Cl s	PTHi	P s	Ca o	25OHD	125OHD	AMPcN	Comentarios
Hiperp.Primario	↑	↑	↓	↑N	N	↑	↑	
Hiperc.Hipocal.F	N↑	N(↑)	N(↓)	↓N	N	N(↓)	↑	ClCa/ClCr<0,01
Tirotoxicosis	↑(N)	↓	N↑	↑↑	N	N↓	N	
Hiperc.Hum.Malig	↓(↑)	↓	↓N	↑↑	N	↓	↑	↑↑ PTHrP
Linfoma-Hodgkin	↓	↓	N↑	↑↑	N	↑	↓	
Metástasis óseas	↓	↓	N↑	↑↑	N	↓	↓	
Tiazidas	↓	↓	N	↓			N	
Intox.Vitamina D	↓	↓	N↑	↑↑	↑↑	N↑↓	↓	
Sind.leche-alc.	↓	↓	↑	↓				↑↑ Cr y CO3H
Litio	↑	↑	N↓	↓		N	N↑	
Intox.aluminica		N	↑(N)		N	↓		
Sarcoidosis	↓	↓	N↑	↑↑	N	↑↑	↓	
Inmovilización	↓	↓	N↑	↑↑	N	↓	↓	
Hipercal.Idiop.	↓	↓	N	↑	N↑	N		
Hepatop.Avanzada		N↓	N↑	N↑	↓	↓N		
IR postaguda	↓	N↓	↑N	↑	↓	↑	↓	

Nota. Los datos entre paréntesis indican ocasionalmente .

INTRODUCCIÓN .

1.1.7. TRATAMIENTO GENÉRICO DE HIPERCALCEMIA .

1. SITUACIONES AGUDAS .

La hipercalcemia severa , es decir cuando el calcio sérico es mayor de 14 mg/dl o 3,5 mmol/l , requiere tratamiento específico , pues por sí misma es capaz de desarrollar daño orgánico irreversible e incluso la muerte ³⁵⁰ . El tratamiento debe ser enfocado en cuatro sentidos : hidratación , facilitar la eliminación de calcio urinario , inhibir la resorción ósea y si es posible , tratar la causa . Las medidas dirigidas a disminuir la absorción intestinal de calcio , son poco efectivas en la hipercalcemia severa ³⁵¹ .

1. Hidratación con suero salino y corrección de otros electrolitos , especialmente la frecuente asociación de hipopotasemia , que potencia los efectos de la hipercalcemia sobre el funcionamiento cardíaco .

2. Los diuréticos , como la furosemina , ayudan a eliminar calcio porque inhiben la reabsorción de calcio en la porción ascendente del asa de Henle . Antes de ser administrados es imprescindible hidratar abundantemente al enfermo . En la actualidad , si el enfermo tolera la sobrecarga de líquidos , no se considera necesario su empleo .

3. Los bisfosfonatos por vía IV son de primera elección en el tratamiento de las hipercalcemias agudas , debiéndose continuar con dosis orales . Estas drogas comienzan a actuar entre 1 y 3 días después de su administración y tienen efecto mantenido durante 12 a 30 días .

Los bisfosfonatos antes denominados difosfonatos son análogos del pirofosfato , un regulador natural de la precipitación y disolución mineral del hueso . Poseen un núcleo P-C-P en lugar del núcleo P-O-P del pirofosfato , lo que les hace más resistentes a la fragmentación enzimática de las pirofosfatasas ³⁵² , de lo que resulta inhibición de la resorción osteoclástica del hueso ³⁵³ .

INTRODUCCIÓN .

La primera generación la constituyó el etidronato que solo es ligeramente más potente en la inhibición de la resorción ósea que en la inhibición de la mineralización , por lo que a dosis farmacológicas inhibe significativamente la mineralización ósea .

La segunda generación constituida por pamidronato , clodronato y residronato son capaces de inhibir la resorción ósea a dosis menores , por lo que no inhiben la mineralización del hueso . Actúan de forma directa sobre los osteoclastos , inhibiendo la secreción de ácido y enzimas por los osteoclastos . El pamidronato , no comercializado en España , es el bisfosfonato más activo en el tratamiento de las hipercalcemias malignas . Su absorción oral es pobre , hasta solo del 1 % , y su vida media circulante es de unos pocos minutos .

La tercera generación representada por el YM175 (cicloheptilaminometileno bisfosfonato) es de aún mayor efecto inhibidor de la resorción ósea . Hasta la actualidad solo ha sido empleado en la hipercalcemia asociada a malignidad ³⁵⁴.

4. La calcitonina tiene un importante papel en el tratamiento de la hipercalcemia por su rápida acción , aunque su efecto es limitado en el tiempo y por ello puede asociarse de entrada con los bisfosfonatos . La calcitonina de salmón o humana, administrada por vía parenteral , disminuye la actividad osteoclástica y la reabsorción tubular de calcio por lo que aumenta su aclaramiento renal . Al mismo tiempo estimula la actividad osteoblástica resultando disminución de la calcemia. Es un medicamento muy seguro y tan solo puede causar náuseas , como efecto secundario . El efecto se consigue a las 6 - 12 horas .

La calcitonina no es eficaz en el 25 % de los casos de hipercalcemia y muchos enfermos que responden , dejan de hacerlo a la semana de tratamiento . La resistencia al tratamiento es menos frecuente , si desde un principio se asocian esteroides o se administra la hormona de forma discontinua . La calcitonina es particularmente útil en las hipercalcemias por intoxicación por vitamina D y por inmovilización .

5. La administración de fosfato IV solo está indicada cuando otras medidas han fracasado , dado el peligro de precipitación de sales cálcicas .

INTRODUCCIÓN .

6. Los corticoides son poco eficaces en general . Están particularmente indicados en las causas de exceso o aumento de sensibilidad de vitamina D como la sarcoidosis , granulomatosis , intoxicación por vitamina D y ciertos tumores malignos como el mieloma , el linfosarcoma y el cáncer de mama . Es característica su ineficacia en el hiperparatiroidismo primario . Los corticoides inhiben la absorción intestinal de calcio y posiblemente la resorción ósea , manifestándose su efecto hipocalcemiante a los 7 días de comenzar el tratamiento .

7. El nitrato de Galio es de uso muy limitado debido a su nefrotoxicidad . El mecanismo de acción parece ser inhibiendo la resorción ósea por reducción de la solubilidad de los cristales de hidroxapatita en la matriz ósea . Parece ser más eficaz que la combinación de calcitonina y etidronato , para bajar la calcemia y mantenerla en cifras aceptables durante mas tiempo ^{355 356 357} .

8. Mitramicina o Plicamicina . Es un agente citotóxico que inhibe la síntesis de RNA , lo que hace disminuir la acción de los osteoclastos , inhibiendo la resorción ósea ³⁵⁸ . Tiene efectividad del 100 % y su efecto se consigue a las 24 horas , manteniéndose durante una semana . Es nefro y hepatotóxico y puede causar trombocitopenia . Su indicación seria en los enfermos con hipercalcemia importante y que no responden a hidratación , calcitonina y bisfosfonatos .

9. WR-2721 . Amifostine . Medicamento de uso experimental con varias acciones hipocalcemiantes : inhibición de la secreción de PTH , inhibición de la resorción osteoclástica e inhibidor de la reabsorción tubular de calcio .

10. Diálisis peritoneal o hemodiálisis . Especialmente indicada si existe insuficiencia renal marcada o insuficiencia cardíaca congestiva .

INTRODUCCIÓN .

2. SITUACIONES CRÓNICAS .

1. Corrección etiológica , cuando sea posible .
2. Evitar medidas hipercalcemiantes : inmovilización , deshidratación , etc .
3. Ajuste de otros tratamientos : diuréticos , vitaminas , litio , digital .
4. Restricción de la ingesta de calcio , excepto en el HPP donde debe mantenerse una ingesta entre 500 y 800 mgr al día .
5. Sales de fosfato por vía oral . Estimulan la actividad osteoblástica y disminuyen la tasa de resorción osteoclastica . Hay que evitar la hiperfosfatemia por el peligro de calcificaciones ectópicas , siendo la diarrea una complicación frecuente del tratamiento .
6. Bisfosfonatos . Indicado especialmente el pamidronato en las hipercalcemias por metástasis óseas . El pamidronato disminuye el calcio iónico y eleva los niveles de PTH , sin embargo no modifica los valores de PTHrP indicando que su regulación no depende del calcio iónico ³⁵⁹ .
7. Estrógenos . Los estrógenos disminuyen el efecto de la PTH sobre el hueso. Son hipocalcemiantes pero sin disminuir los niveles de PTH por lo que parece como si establecieran un nuevo umbral para la secreción de PTH . Los progestágenos tienen el mismo efecto sobre la calcemia , sin los riesgos de hiperplasia endometrial y alteración de la coagulación sanguínea .
8. Indometacina . A veces es eficaz en la hipercalcemia humoral de la malignidad asociada con carcinomas epidermoides . No es eficaz en el HPP y en las hipercalcemias osteolíticas .
9. ketokonazol . Disminuye el calcitriol en sujetos normales y produce disminución ligera del calcio total en diversos grupos hipercalcémicos ³⁶⁰ . Está indicado en el tratamiento de la hipercalcemia de la sarcoidosis ³⁶¹ y de la tuberculosis , a una dosis de 3 mg por Kg de peso cada 8 horas ³⁶² .

INTRODUCCIÓN .

1.2. INTELIGENCIA ARTIFICIAL . SISTEMAS EXPERTOS .

1.2.1. INTELIGENCIA ARTIFICIAL .

Se puede definir la Inteligencia artificial (IA) como aquella parte de la ciencia informática , que se centra en provocar en la máquina , un comportamiento que si procediera de un ser humano , se diría que es inteligente . Este concepto está inspirado en la superación de la clásica prueba de Turing : Cuando un sujeto no sabe discernir el origen humano o mecánico , de las respuestas obtenidas en dos terminales , uno controlado por una persona y otro por la máquina a probar, al sistema mecánico se le considera inteligente .

Más exacta es la definición de IA , enunciada por Shortliffe , como campo de la ciencia de la computación que se ocupa de la representación simbólica y no numérica del conocimiento y de su uso , en la resolución de problemas ³⁶³ .

1.2.2. SISTEMAS EXPERTOS .

Cuando a un sistema inteligente le dotamos de conocimientos específicos sobre un tema concreto , hemos construido un sistema experto (SE) . Hasta la fecha , los sistemas expertos son las realizaciones más útiles e importantes , realizadas en el campo de la IA . Los SE son pues programas de ordenador que contienen saber humano sobre un tema concreto , que constituye su dominio .

Los SE están constituidos por un motor de inferencia o bloque deductivo y una base de conocimiento . El primero puede tener carácter genérico y servir para varios sistemas , mientras que la base de conocimiento es específica para cada programa y su esencia es proporcionada por expertos humanos en el tema : médicos , físicos , químicos , etc , que no tienen por que tener conocimientos informáticos . El desarrollo del motor de inferencia y la elicitación o extracción del conocimiento humano , para expresarlo en lenguaje de ordenador , es la labor de un especialista informático que recibe el nombre de ingeniero del conocimiento.

INTRODUCCIÓN .

Dentro del campo médico , la inteligencia artificial (AIM = Artificial intelligence in Medicine) dirigió sus primeras aplicaciones al diagnóstico y al tratamiento . Posteriormente las aplicaciones se han diversificado y se extienden a otros campos , como la administración óptima de recursos , planificación de personal , previsión de necesidades , ayuda a los análisis de química orgánica y gestión de la información científica .

1.2.3. EJEMPLOS DE PROGRAMAS DE IA .

Una de las primeras máquinas con "capacidad de aprender" fue la tortuga creada en 1948 por el neurofisiólogo Grey Walter , que construyó un ente electromecánico , que utilizando un feedback negativo de rechazo a los comportamientos no productivos , era capaz de aprender a sortear los obstáculos del camino.

ELIZA . (Joseph Weizenbaum . 1964-1966) .

Programa de procesamiento en lengua natural que mantiene una conversación , cumpliendo sobradamente la prueba de Turing . Fue creado para parodiar a los psiquiatras de la escuela de Carl Rogers , que preconizaban que las entrevistas con los pacientes , debían ser dirigidas por los enfermos y no por los médicos ³⁶⁴ .

SHRDLU . (Terry Winograd . 1971) .

Programa conversacional en el que un robot manipula bloques y formas coloreadas en respuesta a unas ordenes . Es capaz de mantener una excelente conversación sobre las actividades que realiza y las que efectuó anteriormente , "razonando" el porqué de todo ello .

Dentro de los sistemas expertos en el campo médico y sobre todo dirigidos al diagnóstico y tratamiento :

MYCIN . (E. Shortliffe . 1976 . Universidad de Stanford) .

Proyecto heurístico , experto en el diagnóstico y tratamiento de bacteriemias y meningitis . Además de aportar un diagnóstico y recomendar un tratamiento , es capaz de explicar el razonamiento que ha seguido para llegar a esas conclusiones.

INTRODUCCIÓN .

PIP (Present Illnes Program) . (Pauker . 1977) .
Experto en patología renal .

PUFF . (Kunz . 1978 . Universidad de Stanford) .
Basado en el mismo motor de inferencia de MYCIN , pero con base de conocimiento específica dirigida a la exploración funcional respiratoria .

ONCOCIN . (Universidad de Stanford) .
Sistema heurístico de administración de protocolos en quimioterapia oncológica.

HEADMED . (Heiser . 1978) .
Sistema derivado de MYCIN , como aplicación a la psicofarmacología en la práctica psiquiátrica .

VM (Ventilation Manager) . (Fagan . 1979 . Universidad de Stanford) .
Programa heurístico que gestiona la oxigenación postoperatoria , tras cirugía mayor cardiopulmonar .

CASNET . (Weiss . 1979 . Universidad de Rutgers) .
Programa dirigido al diagnóstico y tratamiento del glaucoma .

INTERNIST/CADUCEUS . (J Meyers y H Pople . 1980 . Universidad de Pittsburg) . Experto en Medicina Interna . En la versión de 1984 cubría mas del 80 % de la especialidad y resolvía habitualmente los casos clinicopatológicos publicados en el New England Journal of Medicine ³⁶⁵ .

CLOT . (Bennet . 1980) .
Derivado de MYCIN , experto en alteraciones de la coagulación de la sangre .

EMYCIN (Essencial Mycin) . (Van Melle . 1980) .
Se trata del motor de inferencia de MYCIN , sin ninguna base de conocimiento, para que pueda ser aplicada a cualquier campo específico .

INTRODUCCIÓN .

SAM . (Gascuel . 1981) .

Derivado de MYCIN , aplicado al tratamiento de la hipertensión arterial y los accidentes cerebro-vasculares .

ABEL . (Patil . 1981) .

Sistema especializado en el diagnóstico de los trastornos electrolíticos ácido-base.

MOLGEN . (Universidad de Stanford) .

Proyecto de programación heurística , experto en genética molecular , que ayuda a la planificación de experimentos de análisis estructural y síntesis de ADN .

XPLAIN . (Swartout . 1983) .

Especializado en terapéutica digitalica .

AI/RHEUM . (1983 . Universidad de Missouri) .

Experto en diagnóstico reumatológico.

SPE . (1983 . Universidad de Rutgers) .

Experto en interpretación electroforética de las proteínas séricas.

TIA . (1984 . Universidad de Maryland) .

Programa de ayuda en la terapia de los ataques isquémicos .

1.2.4. TIPOS DE SISTEMAS EXPERTOS .

Las bases para conseguir "comportamiento inteligente" de forma artificial, son muy anteriores al desarrollo de los ordenadores . Una de estas bases , fue la mecanización del razonamiento , encadenando afirmaciones o silogismos , debiéndose a Descartes el concepto de racionalidad sistemática (Discurso del método . 1637) y a Hobbes la interpretación del raciocinio como cálculo simbólico (1651) .

INTRODUCCIÓN .

Otra de las bases , fue el desarrollo del álgebra booleana (Investigación de las leyes del pensamiento sobre las que se basan las teorías matemáticas de la lógica y la probabilidad . 1854) . Hasta entonces , la lógica se consideraba como una rama de la filosofía , pero Boole demostró que pertenecía al reino de las matemáticas .

Llegar a un diagnóstico por un sistema de decisiones sucesivas es un problema complejo , que requiere dos tipos de conocimiento , uno enciclopédico y otro práctico . El conocimiento enciclopédico es estructurado y relaciona cada enfermedad con los síntomas que le son propios . El conocimiento práctico es la habilidad adquirida , a través de la experiencia , para aplicar a cada caso el conocimiento enciclopédico , variando la estrategia diagnóstica , en función de la propia información adquirida .

Una primera aproximación al diagnóstico , puede ser el empleo de árboles de decisión , que son útiles cuando la codificación de certidumbres es razonablemente sencilla con respuestas del tipo SI / NO , lo cuál es pocas veces posible en Medicina . Un segundo enfoque , sería el cálculo probabilístico en el que se basan los sistemas bayesianos , que tienen su mayor limitación en el caso de enfermedades dobles o múltiples . Un tercer enfoque , sería el modelo heurístico . La heurística es un camino hacia un objetivo que ha sido resuelto por la experiencia, en vez de mediante cálculos . Es por tanto un método empírico que normalmente proporciona buenos resultados , pero no los garantiza .

Los sistemas bayesianos se basan en el cálculo probabilístico , creado por el reverendo Thomas Bayes (1702 - 1761) que desarrolló su teorema para demostrar , mediante las matemáticas , la existencia de Dios y que su principio y su fin , era la felicidad de las criaturas creadas por El . La "Teoría de la decisión" de Bayes , proporciona un método matemático para calcular la probabilidad de que un resultado particular ocurra , a partir de informaciones parciales limitadas . La fórmula general de la probabilidad de que un suceso ocurra , es el número de casos favorables dividido por el número de casos posibles . Los sistemas bayesianos puros , siguen un método algorítmico de forma que ante problemas iguales dan invariablemente el mismo resultado .

INTRODUCCIÓN .

A diferencia de los sistemas bayesianos que expresan con certidumbre matemática la probabilidad de que ocurra un suceso , los sistemas de "lógica difusa" se expresan en términos de posibilidades . El concepto de "lógica difusa" fue introducido por Zadeh en 1979 y trata de la deducción de conclusiones a partir de premisas que carecen de precisión , como son la mayoría de las acciones humanas , desde la comprensión del lenguaje hasta la decisión del movimiento a realizar , en una partida de ajedrez .

Uno de los procesos más lentos y complejos en la elaboración de los sistemas expertos , es la traducción de las normas del experto humano al lenguaje de ordenador (elicitación) . Por ello , las tendencias en IA son al desarrollo de programas que sean capaces de aprender por sí mismos , creando sus propias reglas de funcionamiento ³⁶⁶ . Esto se puede conseguir de varias formas :

1. Utilización de métodos estadísticos con empleo progresivo de modelos no lineales y bayesianos .
2. Autoaprendizaje mediante técnicas de clusters que descubran comportamientos homogéneos entre síntomas y enfermedades .
3. Empleo de redes neuronales . Hasta el momento , más que en el diagnóstico se han centrado en el tratamiento de señales instrumentales .
4. Empleo de programas auxiliares , capaces de "dialogar" con un sistema experto , interrogándole sobre como llega a sus conclusiones y como elabora sus propias reglas . Es el caso del programa TEIRESIAS actuando con MYCIN o EMYCIN .

1.2.5. LENGUAJES DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL .

Los conceptos de probabilidad y posibilidad que se manejan en IA , hacen que para el desarrollo de aplicaciones se hayan creado lenguajes de tipo declarativo , que permiten definir la relación que existe entre elementos y codificar directamente el grado de certeza , con términos cualitativos como : casi nunca , a veces , a menudo , etc .

INTRODUCCIÓN .

El lenguaje BASIC , que no es declarativo sino imperativo , no fue concebido para imitar un pensamiento lógico en el que unas premisas condicionan una conclusión . No obstante puede ser empleado en programas sencillos de IA y las variables cualitativas , expresarse en una escala numérica entre 0 y 1 , por ejemplo representando 0,1 para casi nunca y 0,9 para casi siempre .

Los lenguajes específicos más utilizados en IA , han sido :

LISP (List Procesing) . (John McCarthy . 1956 . Instituto tecnológico de Massachusetts) . El lenguaje Lisp no utiliza programas como tales . En su lugar evalúa listas , buscando en su base de datos aquellos elementos , llamados átomos , que cumplan unas ciertas condiciones .

PROLOG (Programing in Logic) . (A. Colmerauer y P. Roussel . 1972. Marsella) . Es un lenguaje derivado del LISP , del que existen múltiples versiones. La versión considerada standard es la Dec 10 Prolog de la Universidad de Edimburgo y la versión de sintaxis más sencilla , la llamada Micro-Prolog .

1.2.6. UTILIDAD DE LOS SISTEMAS EXPERTOS .

Además de la utilidad del diagnóstico o consejo particular , aportado por el SE en su dominio , a expertos o no expertos humanos , la IA ha demostrado su utilidad al ayudarnos a comprender nuestros propios procesos mentales , especialmente los mecanismos de retroalimentación , esenciales en el proceso de aprendizaje . Se considera que la aproximación mediante IA , a un problema , es mucho más explícita y transparente que los métodos estadísticos tradicionales . La IA usa cálculo simbólico en lugar de numérico y puede ser interactiva , de forma que permite cambio de información entre la máquina y el usuario , en un lenguaje casi natural , lo que facilita la aceptación por usuarios no especialistas en informática ³⁶⁷ .

Las aplicaciones de IAM en España , han surgido en el entorno de Universidades , generalmente como tesis doctorales , sobre todo desde finales de la década de los años 80 .

INTRODUCCIÓN .

Los sistemas expertos que han tenido aplicación generalizada , han sido quizás por su transparencia , los sistemas ligados a una técnica , como la electrocardiografía , electroencefalografía , ecografía etc . Por el contrario , los sistemas dedicados al diagnóstico y tratamiento , no han conseguido aceptación general pese a sus evidentes éxitos , como por ejemplo , precisión superior a la de los médicos en la detección del infarto de miocardio ³⁶⁸ . Esta falta de aceptación general puede deberse a varias causas :

- Alto coste y lentitud de desarrollo del SE .
- Interfaz poco amigable y resistencia a los cambios por parte de los usuarios.
- Escasez del número de enfermedades consideradas en el dominio del SE .
- Validez del SE para el Centro de origen , pero no para otros .
- Responsabilidad legal , tanto del creador del sistema como del personal que lo aplica .

Por todo ello la tendencia actual es a enfocar la utilización de los SE como auxiliares en la toma de decisiones clínicas , mejor que como maquinas capaces de emitir diagnósticos .

INTRODUCCIÓN .

1.3. RESUMEN DE LA INTRODUCCIÓN .

1.3.1. HIPERCALCEMIA .

Hipercalcemia es el aumento de la cifra de calcio sérico corregido , por encima del valor máximo normal , que en la mayoría de laboratorios lo constituye la cifra de 10,5 mg/dl .

Las dos causas principales y que constituyen mas del 90 % de los casos son el hiperparatiroidismo primario y la hipercalcemia asociada a las enfermedades malignas , predominando una u otra , según la observación se haga desde una consulta ambulatoria , en la que predominan los casos benignos o una consulta hospitalaria , en la que son más frecuentes los casos malignos .

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad relativamente benigna, de diagnóstico médico y tratamiento quirúrgico , causado la mayoría de las veces por un adenoma paratiroideo . Existen varias controversias en el protocolo de seguimiento de los enfermos , como por ejemplo : 1. Conveniencia de realizar pruebas de localización previas a la cirugía , 2. Exploración quirúrgica cervical uni o bilateral y 3. Criterios quirúrgicos en las formas asintomáticas de la enfermedad . Si bien la mayoría de autores recomienda , no hacer pruebas de localización , exploración bilateral y tratamiento conservador en las formas asintomáticas .

La hipercalcemia asociada a malignidad puede tener dos formas principales. La primera es por mecanismo humoral (HHM) siendo la principal sustancia implicada la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) , de origen tumoral y que favorece la resorción ósea . El otro mecanismo es por osteólisis local (HOL) y las sustancias implicadas son los factores transformadores del crecimiento , el factor activador de osteoclastos y las prostaglandinas , actuando a nivel local óseo. Sin embargo , las últimas observaciones y el hecho de que la PTHrP sea necesaria pero no suficiente para producir hipercalcemia , hacen pensar que en la génesis de la HHM , intervienen también factores locales y por otra parte , en la HOL la PTHrP parece también estar implicada , actuando entonces de forma paracrina .

INTRODUCCIÓN .

Para el diagnóstico diferencial de las hipercalcemias la prueba de mayor utilidad es la determinación de PTH-i . El retraso en disponer de métodos fidedignos de su medida , hizo perdurar las pruebas de medida indirecta de actividad paratiroidea , así como estimular la proliferación de discriminantes matemáticos que ayudaran en la distinción de sus causas .

1.3.2. INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA).

Un sistema experto es un programa de ordenador que contiene saber humano sobre un tema concreto que constituye su dominio . Consta de un motor de inferencia , que puede ser común a varios sistemas y una base de conocimiento específica , que contiene las normas aportadas por los expertos humanos .

La aproximación al diagnóstico por un sistema experto puede ser enfocada de varias formas : 1. Árboles de decisión , 2. Cálculo probabilístico en el que se basan los sistemas bayesianos , 3. Sistemas heurísticos basados en la experiencia, 4. Sistemas de "lógica difusa" que calculan posibilidades . Uno de los cuellos de botella , en la elaboración de sistemas expertos , es el proceso de elicitación o traducción del conocimiento humano a lenguaje de ordenador . Por eso la tendencia en IA es al desarrollo de programas , que sean capaces de aprender por sí mismos , creando sus propias reglas de funcionamiento .

El empleo de inteligencia artificial además de la utilidad específica de cada programa, sirve para ayudarnos a comprender nuestros propios procesos mentales, especialmente los mecanismos de retroalimentación , esenciales en el proceso de aprendizaje . Se considera que la aproximación a un problema , mediante IA , es mucho más explícita y transparente que los métodos estadísticos tradicionales . La IA usa cálculo simbólico en lugar de numérico y puede ser interactiva , de forma que permite cambio de información entre la máquina y el usuario , en un lenguaje casi natural , lo que facilita la aceptación por usuarios no especialistas en informática .

2. Objetivos

Como hemos visto a lo largo de la introducción , el diagnóstico diferencial de las hipercalcemias se centra especialmente en la distinción entre los casos benignos , en su mayoría por hiperparatiroidismo primario y los casos asociados a malignidad . Aunque las determinaciones de PTH-i y de PTHrP , ayudan significativamente al diagnóstico , su sensibilidad y especificidad todavía no alcanzan el 100 % . Por otro lado , la disponibilidad de las pruebas , sobre todo de PTHrP , no está al alcance de todos los laboratorios y económicamente son pruebas costosas , a diferencia de los discriminantes matemáticos que tradicionalmente han sido empleados en el diagnóstico diferencial . Por ello nos proponemos los siguientes objetivos :

1. Establecer las características clínico-epidemiológicas de las hipercalcemias observadas en nuestro área sanitaria .
2. Validar los resultados de un programa informático propio (FOSCAL) diseñado como ayuda al diagnóstico diferencial de las hipercalcemias .

El programa informático FOSCAL es una aplicación , que en primer lugar simplifica la labor del clínico , al calcular y valorar automáticamente diversos índices y discriminantes , utilizados en el estudio del metabolismo fosfo-cálcico. En segundo lugar ayuda al diagnóstico diferencial de las hipercalcemias , al incorporar tres sencillos sistemas expertos , que a partir de los datos clínicos y analíticos , disponibles en nuestro medio habitual de trabajo , emite un diagnóstico precisando la causa del aumento de la calcemia . Llega por tanto más lejos que los anteriores métodos discriminantes , que solo diferenciaban entre la naturaleza paratiroidea o no paratiroidea de la hipercalcemia .

3. Pacientes-Métodos

3.1. SELECCIÓN DE CASOS DE HIPERCALCEMIA .

La serie de enfermos estudiados prospectiva y personalmente desde 1980 hasta Junio de 1993 , corresponde a los pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del HMC " Gómez Ulla " con el diagnóstico de hipercalcemia .

El criterio diagnóstico de inclusión como " hipercalcemia " fue presentar valores de calcio sérico corregido , en función de las proteínas totales , igual o mayor a 10,8 mgr/dl , al menos en tres determinaciones consecutivas .

Tras disponer de anamnesis y examen físico , se recomendó el seguimiento durante 3 días antes y durante el mismo día de la recogida de muestras , de una dieta controlada de calcio y fósforo que aporta 2.272 Calorías , con repartición calórica de 14,6 % de proteínas , 32 % de grasas y 50,1 % de hidratos de carbono . La dieta que se relaciona en la Tabla 3.1 , aporta 1.029 mgr de calcio y 1.524 mgr de fósforo en 24 horas .

PACIENTES Y MÉTODOS.

TABLA 3.1. DIETA DURANTE LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS.

Desayuno:

200 cc de leche con 10 gr de azúcar .
50 gr de pan .
15 gr de mantequilla .

Media mañana:

200 cc de naranja.

Comida:

Macarrones 75 gr. Tomate 50 gr.
Carne de vaca 100 gr. Patatas 50 gr. Zanahorias 50 gr.
Pera 200 gr. 100 gr de pan .

Merienda:

200 cc de leche con 10 gr de azúcar.
Manzana 200 gr.

Cena:

Panaché de verduras 200 gr.
Gallo 150 gr. Patatas vapor 50 gr.
Naranja 200 gr. Pan 50 gr.

Para todo el día 35 gr de aceite de oliva.

3.2 DETERMINACIONES DE LABORATORIO .

1. Determinaciones séricas , con muestra tomada en situación de ayuno , a primera hora de la mañana :

- Hematocitometría automática con Technicon H-6000 .
-

PACIENTES Y MÉTODOS.

- Bioquímica sanguínea con autoanalizador Technicon SMAC System desde 1985 hasta 1990 y Technicon DAX System , desde 1990 hasta el fin de la toma de muestras . Los valores de referencia de los datos de interés en nuestro estudio , aparecen reflejados en las tablas 3.2 y 3.3 .

TABLA 3.2. Determinaciones por Technicon SMAC System.

DETERMINAC.	MÉTODO	VALOR DE REF.
Albúmina	Verde bromocresol modif.	3.0-5.5 gr/dl
Prot. Totales	Biuret modif.	6.0-8.5 gr/dl
B.U.N.	carbamido-diacetyl modif.	10-26 mgr/dl
Creatinina	Ácido pícrico saturado	0.7-1.5 mgr/dl
Ácido Úrico	Uricasa - alantoina	V: 3.9-9.0 mgr/dl H: 2.2-7.7 mgr/dl
Fosfatasa Alcal.	Para-Nitrofenil Fosfato	30-115 U/l
Calcio	Cresolphtalein complexone	8.5-10.5 mgr/dl
Fósforo	Complejo fosfo-molibdato	2.5-4.2 mg/dl

TABLA 3.3. Determinaciones por Technicon DAX System.

DETERMINAC.	MÉTODO	VALOR DE REF.
Albúmina	Verde bromocresol modif.	3.0-5.5 gr/dl
Prot. Totales	Biuret modif.	6.4-8.8 gr/dl
B.U.N.	Ureasa/GDH	11-35 mgr/dl
Creatinina	Acido pícrico modif.	0.9-1.6 mgr/dl
Acido Úrico	Uricasa - alantoina	V: 4.0-8.6 mgr/dl H: 2.3-6.2 mgr/dl
Fosfatasa Alcal.	IFCC	41-117 U/l
Calcio	CPC modif.	9.2-10.9 mgr/dl
Fósforo	Molibdato amónico modif.	2.0-5.0 mgr/dl

PACIENTES Y MÉTODOS.

- Determinación de cloro sérico por método volumétrico de la difenil-carbazona.

Valor normal : 95 - 105 mEq/l .

- Determinación de magnesio sérico por el método del azul de xilidilo (Mercko-test).

Valor normal : 1,77 - 2,12 mgr/dl .

- Determinación de calcio iónico por método de electrodo selectivo en STAT PROFILE de Nova biomedical .

Valor normal : 1.13 - 1.32 mmol/l .

- Gasometría arterial mediante potenciometría indirecta con electrodo selectivo (IL - BGM - 1312).

Valor normal ph : 7,35 - 7,45 .

Valor normal CO₃H : 22 - 26 mEq/l .

- Determinación de AMPc por método RIA Kit 1117 de Immunotech International con medida en contador de pozo Multicrystal Berthold LB 2103 .

Valor normal : 18,20 \pm 4,32 pmol/ml .

- Determinación de PTH carboxiterminal . De 1985 a 1990 : Kit PTH-c Nichols Institute Diagnosis . De 1990 en adelante : Kit PTH-c INCSTAR . Con ambos métodos lectura en contador de pozo Multicrystal Berthold LB 2103.

Valor normal : 0,4 - 1,2 mU/ml (ambos kits) .

- Determinación de PTH intacta . Método Intact PTH Nichols Institute Diagnosis. Disponible desde 1992.

Valor normal : 10 - 65 picogr/ml .

PACIENTES Y MÉTODOS.

2. Determinaciones urinarias con muestra de 24 horas :

- Creatinina : Método del ácido pícrico modificado .

Valor normal : 1000 - 1600 mgr/24 h .

- Calcio : Método CPC modificado .

Valor normal : < 250 mgr/24 h .

- Fósforo : Método del molibdato modificado .

Valor normal : 600 - 1200 mgr/24 h

- AMPc urinario . Método RIA Kit 1117 de Immunotech International con medida en contador de pozo Multicrystal Berthold LB 2103 .

Valor normal : 2 - 6 nmol/ml .

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN GRUPOS DIAGNÓSTICOS .

Para clasificar los enfermos hipercalcémicos , se usaron los siguientes criterios :

1. Hiperparatiroidismo primario de certeza . Siguiendo el criterio de Ljunghall et al. ⁶⁷ , solo tras la paratiroidectomía el diagnóstico puede ser establecido con absoluta certeza , al normalizarse la calcemia y tener confirmación anatomopatológica del proceso .

2. Probable hiperparatiroidismo primario : Hipercalcemia crónica de duración mayor de 6 meses , sin evidencia de malignidad , sin toma de medicamentos hipercalcemiantes y con signos clínicos y bioquímicos sugestivos de HPP , no existiendo confirmación histopatológica .

3. Hipercalcemia humoral de la malignidad : Evidencia de malignidad con hipercalcemia y ausencia radiológica y gammagráfica de metástasis óseas .

PACIENTES Y MÉTODOS.

4. Hipercalcemia osteolítica local : Evidencia de malignidad con hipercalcemia y signos radiológicos y gammagráficos de lesiones osteolíticas .

5. Hipercalcemia por fármacos : hipercalcemia demostrada durante el tratamiento con un fármaco hipercalcemiante . A los 2 y 6 meses de suspender el fármaco , el enfermo permanecía normocalcémico .

3.4 ESTUDIOS DE LOCALIZACIÓN EN LOS CASOS DE HPP .

1. Gammagrafía con Tc 99-m y Tl 201 .

Realizada en Gammacamara Apex SP-4 ELSCINT .

2. Tomografía computadorizada .

Hasta 1990 en TC General Electrica 8800 . Desde 1990 en Tomo - Scan Philips 60 TX .

3. Ecografía cervical .

Entre 1983 y 1984 : Datason de General Electrica con transductor de 5 megahertzios bicapa . Sistema bidimensional con escala de grises y equipamiento estático .

Entre 1984 y 1986 : PHILIPS SDR 2500 en tiempo real con transductores para partes blandas de 5 y 7,5 megahertzios .

Entre 1986 y 1990 : PHILIPS XP 1500 en tiempo real con transductores de 5 y 7,5 megahertzios .

A partir de 1990 : PHILIPS STERLING con transductor para partes blandas de distancia focal corta y de 7,5 megahertzios .

3.5 ESTUDIO ESTADÍSTICO .

Aunque la mayoría de variables cuantitativas siguen los criterios de una distribución normal , dado el pequeño tamaño de alguno de los subgrupos diagnósticos , en general se ha preferido el empleo de test no paramétricos .

La estadística básica , el test de Fisher , la prueba de Kolmogorov-Smirnov , la prueba de Wilcoxon , el test de Mann-Whitney , la prueba de Kruskal-Wallis y los análisis de correlación y regresión lineales , se han realizado con el programa RSIGMA v 1990 de Horus Software .

Los análisis de la tendencia , tanto gráficos como numéricos se han realizado con el programa Statgraphics v 2.1 .

Las matrices de correlación multivariante y el cálculo de los discriminantes matemáticos con métodos directo o por pasos y la prueba M de Box , se realiza con el programa SPSS/PC+ v 4.01 .

El cálculo de los test de sensibilidad y especificidad ^{369 370} se realizan con la hoja de cálculo incorporada en RSIGMA v 1990 .

3.6 PROGRAMA FOSCAL .

El programa informático FOSCAL es una aplicación de diseño original y propio , que simplifica la labor del clínico al calcular y valorar automáticamente, diversos índices y discriminantes , utilizados en el estudio del metabolismo fosfocálcico . Es también una ayuda al diagnóstico diferencial de las hipercalcemias , al incorporar tres sencillos sistemas expertos , que a partir de los datos clínicos y analíticos disponibles , en nuestro medio habitual de trabajo , emite un diagnóstico de la causa de la hipercalcemia . Llega por tanto mas lejos , que los anteriores métodos discriminantes , que solo diferenciaban entre la naturaleza paratiroidea o no paratiroidea de la hipercalcemia .

PACIENTES Y MÉTODOS.

El programa en su versión actual (1.2) , proviene de una primera versión en BASIC Sinclair , realizada para ordenadores ZX Spectrum en 1986 . Aquella primera edición calculaba diversos índices de calciuria , fosfaturia y AMPc . Incorporaba también por métodos aritmético-geométricos , el cálculo del calcio iónico por el nomograma de Mc Lean y Hastings ²⁹⁶ , la medida del TmP/GFR por el nomograma de Walton y Bijvoet ³⁰⁴ y la asignación del tipo de hipercalcemia por el discriminante de Fraser-Watson et al. ³²⁸ . Por último , hacía una valoración de todas las pruebas y emitía un juicio diagnóstico de diversas situaciones de hipercalcemia , normocalcemia e hipocalcemia , si se cumplían una serie de reglas condicionales del tipo IFTHEN

En 1992 se realizó la traducción del BASIC Sinclair a GWBASIC v 3.0 , lo que permitió su uso en el entorno de ordenadores compatibles IBM (PC) . Al programa se le añadieron nuevos discriminantes lineales y en cuanto a la ayuda diagnóstica , en relación con la hipercalcemia , se mejoró el experto en reglas condicionales y se añadieron otros dos sistemas expertos de propósito general . El primero de ellos , es un sistema bayesiano , basado en cálculo probabilístico, adaptación del publicado por Naylor ³⁷¹ . El segundo , está basado en lógica difusa y tiene capacidad de aprender por la experiencia , siendo por tanto , de tipo heurístico y adaptación del publicado por Hartnell ³⁷² .

El diagnóstico diferencial que realiza el programa en su versión 1.2 lo hace entre 16 causas de hipercalcemia , a partir de 15 parámetros clínicos y analíticos. Tanto el número de enfermedades como el de parámetros clínicos son ampliables, con el único límite de la memoria del ordenador y el tiempo de proceso , mayor cuanto más grande sea la matriz generada .

Las enfermedades consideradas por el programa son : Hiperparatiroidismo primario , hipercalcemia hipocalciúrica familiar , tirotoxicosis , hipercalcemia humoral de la malignidad por PTHrP, hipercalcemia humoral de la malignidad por calcitriol , hipercalcemia osteolítica local , hipercalcemia por tiacidas, intoxicación por vitamina D , síndrome de leche y alcalinos , hipercalcemia por litio , intoxicación aluminica , sarcoidosis , inmovilización , síndrome de Williams , hepatopatía crónica avanzada e insuficiencia renal postaguda (rabdomiolisis) .

PACIENTES Y MÉTODOS.

Los 15 parámetros clínicos y analíticos son : edad , sexo , calcemia , fosforemia , índice cloro/fósforo , ph , producto calcio x fósforo , PTH-c , AMPc nefrogénico , magnesio , calciuria , calcio/creatinina , TmP/GFR , Discriminante 3 de Lafferty y Discriminante de Fraser-Watson et al .

Para obtener informe impreso en papel , en un formato reducido , se ha utilizado el programa GRAFTRAX de dominio público .

DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA .

1. Tras una pantalla de presentación , el programa va requiriendo los datos de entrada , que se presentan en tres pantallas sucesivas :

A. Datos Personales : Nombre del enfermo , fecha , edad , sexo y si este es femenino , se solicita información sobre el estado pre o postmenopáusico .

B. Analítica sérica : Calcio en mgr% , fósforo en mgr% , cloro en mEq/l, creatinina en mgr% , BUN en mgr% , proteínas totales en gr% , albúmina en gr% , ph , bicarbonato en mEq/l , PTH-c en mU/ml , AMPc en nmol/dl , magnesio en mEq/l , fosfatasa alcalina en U/dl , calcio iónico en mEq/dl , VSG en mm/hora y hematócrito en ml/dl .

C. Analítica urinaria : Calcio en mgr% , fósforo en mgr% , creatinina en mgr% y AMPc en nmol/ml .

Para el buen funcionamiento del programa , deben contestarse todas las preguntas de entrada , con la excepción del calcio iónico que de no disponer del valor de laboratorio , el programa lo calcula e incorpora a sus consideraciones posteriores . Al final de la introducción de datos , se presentan todos ellos en una única pantalla para verificación (Gráfico 3.1) .

PACIENTES Y MÉTODOS.

***** BALANCE METABOLICO FOSFO-CALCICO *****				
Anonimo 12.5.91				
EDAD: 45	Sangre		Orina	
CALCIO	12.3	mg%	19	mg%
FOSFORO	2.1	mg%	34	mg%
CLORO	109	mE/l		
CREATIN.	2.9	mg%	99	mg%
B. U. N.	2.3	mg%		
PRO. TOT.	7.2	gr%		
ALBUMINA	3.6	gr%		
PH	7.3			
BICARB.	23	mE/l		
PTH	33.4	mU/ml		
AMPC	3.4	nm/dl		
MAGNESIO	1.8	mE/l	6.8	nm/ml
FOSF. ALC.	56	U/dl		
CAL. ION.	2.2	mE/dl		
U. S. G.	43			
HEMATOC.	43			

Gráfico 3.1. Datos de entrada al programa .

2. Cálculo del calcio iónico por el nomograma de Mac Lean y Hastings²⁹⁶ (Gráfico 3.2) . Si el valor del calcio iónico fue determinado y consignado como entrada , será el valor prevalente . Si no se facilitó como dato de entrada , el valor prevalente será el calculado por el nomograma .

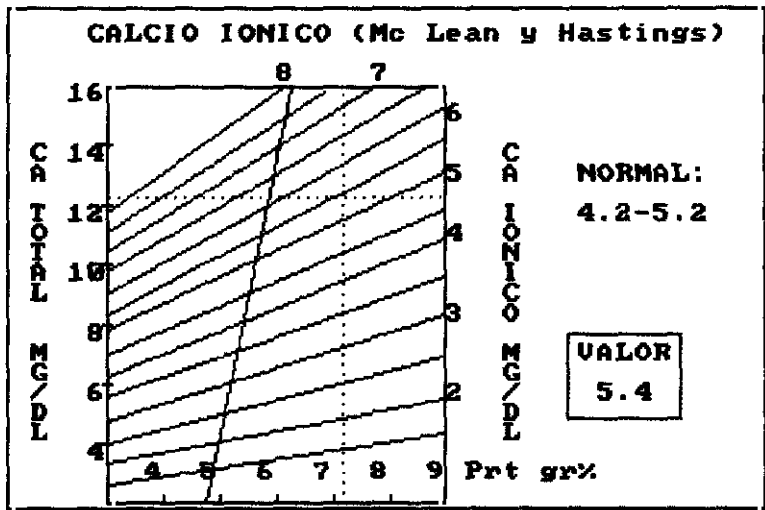


Gráfico 3.2. Nomograma para cálculo del calcio iónico .

PACIENTES Y MÉTODOS.

3. Determinación de varias funciones generales e índices del AMPc y de la fosfaturia (Gráfico 3.3) :

- Calcemia corregida en función de la albúmina sérica .
- Aclaramiento de creatinina .
- Índice cloro / fósforo .
- Índices del AMPc : AMPc urinario total y nefrogénico .
- Índices de fosfaturia : fosfaturia de 24 horas , aclaramiento , excreción fraccional , índice de excreción y reabsorción tubular , con expresión del valor numérico y valoración del resultado .

Ca Correg.(Alb)....	12.7	mg%
Aclar.Creatinina...	114.5	ml/min
Ind. Cloro/Fosf....	51	
VALORES DEL APMc		
AMPc Urin.Total....	6.18	nm%mlGF
AMPc Nefrogenico...	2.77	nm%mlGF
EXCRECCION DE FOSFATO		
Fosfaturia 24 h....	510	mg(1500 cc)
Aclar. Fosfato.....	16.8	ALTO
Exc.Fracc.Fosf.....	.14	NORMAL
Ind.Excr.Fosf.....	.1	NORMAL
Reab.Tub.Fosf.....	85.3	NORMAL

Gráfico 3.3. Diversos índices de función renal , AMPc y eliminación urinaria de fósforo , entre otros .

4. A partir de los valores de fosfato sérico y de la reabsorción tubular de fosfato , calculada en el paso anterior , el programa calcula mediante el nomograma de Walton y Bijvoet ³⁰⁴ , el valor del TmP / GFR , que aparece de forma gráfica y numérica (Gráfico 3.4) .

PACIENTES Y MÉTODOS.

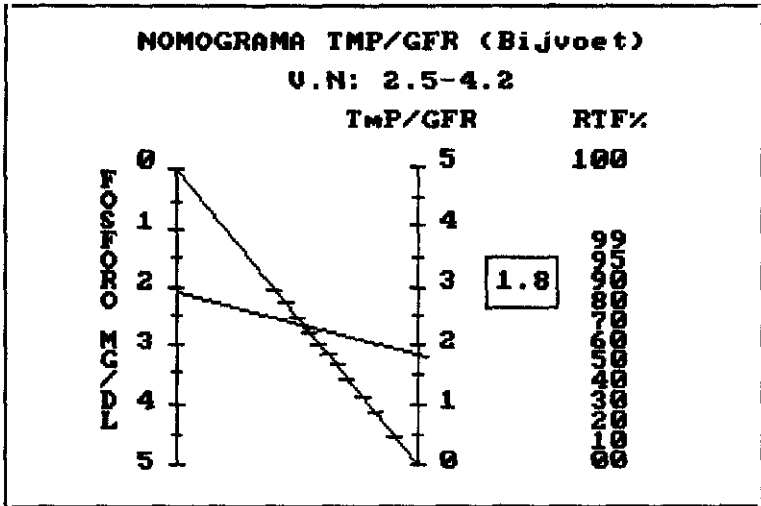


Gráfico 3.4. Nomograma para el cálculo del TMP/GFR.

5. En el siguiente paso , se calculan los índices de eliminación urinaria de calcio : calciuria de 24 horas , aclaramiento de calcio , índice de excreción de calcio e índice calcio / creatinina . Por último se consigna el valor del producto calcio x fósforo (Gráfico 3.5) .

EXCRECCION DE CALCIO		
Calciuria 24 h ..	285 mg (1500 cc)	
Aclar.Calcio.....	1.5	
Ind.Exc.Calc.....	.17	NORMAL
Ca/Creat(Orina)..	.1	NORMAL

Producto Ca X P = 26.67		

Gráfico 3.5. Índices de eliminación urinaria de calcio y producto calcio x fósforo .

PACIENTES Y MÉTODOS.

6. Representación gráfica bidimensional de la relación entre calcemia y niveles de hormona paratiroidea , con asignación del grupo patológico al que corresponde dicha relación (Gráfico 3.6) .

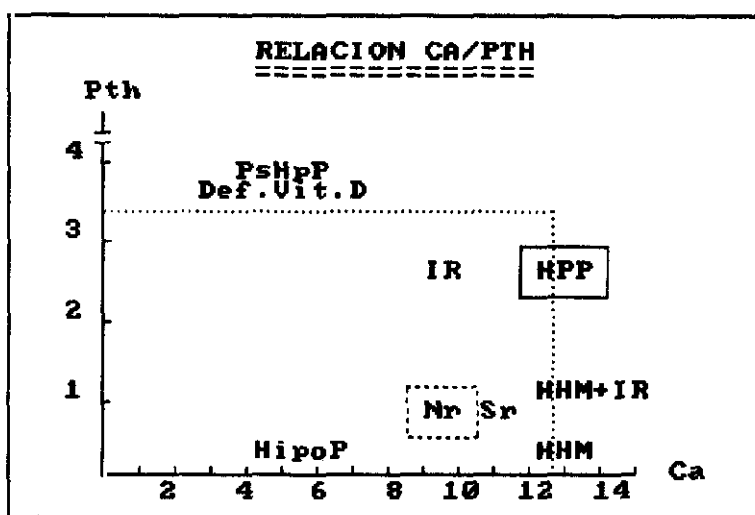


Gráfico 3.6. Relación entre calcemia y cifra de PTH-c sérica .

7. Cálculo y representación gráfica de 5 discriminantes lineales multivariante : tres de los descritos por Lafferty ³³² , el de Wong et al. ³²⁶ y el de Lo Cascio et al. ³³⁰ . Independientemente del valor del punto discriminante y de que sean valores positivos o negativos , para facilitar la apreciación , se han situado los campos discriminantes de forma que en el lado derecho del gráfico , quede la asignación del HPP y en el izquierdo , la correspondiente a las hipercalcemias no paratiroideas (Gráfico 3.7) .

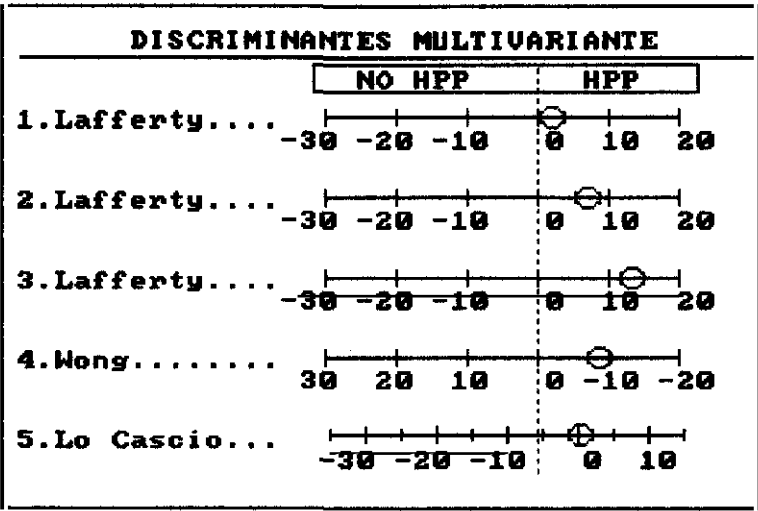


Gráfico 3.7. Diversos discriminantes multivariante .

8. Cálculo , representación y asignación por grupos diagnósticos del discriminante bidimensional de Fraser-Watson et al. ³²⁸ (Gráfico 3.8) .

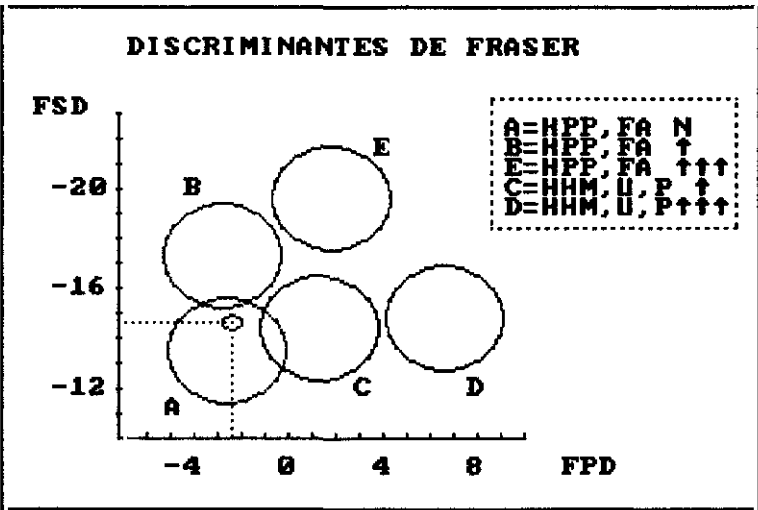


Gráfico 3.8. Discriminantes de Fraser .

9. Valoración personalizada a modo de resumen , con interpretación de las pruebas presentadas hasta ese momento (Gráfico 3.9) .

RESUMEN Y VALORACION	
Enfermo de 45 años con Hipercalcemia.	
-	Hipofosforemia .
-	Calcio iónico (Electrodo) normal.
-	Hipercloremia.
-	Indice CL/P elevado.
-	Funcion Renal Normal.
-	Normomagnesemia .
-	Normoalbuminemia .
-	Acidosis Metabolica .
-	
-	TMF/GFR Bajo .
-	Pth Alta .
-	AMPc Urinario Total Alto .
-	AMPc Nefrogenico Alto .
-	Rel. Ca/Pth:HiperParatir.Prim.
-	D.Laff. 1:HPP. 2:HPP. 3:HPP.
-	D.Wong: HPP. Lo Cascio: HPP.
-	D.Fraser=HPPP.

Gráfico 3.9. Resumen y valoración personalizada .

10. Valoración por un primer sistema experto , que valora reglas condicionales del tipo IF THEN y que emite un diagnóstico en el caso de que se cumplan las condiciones , para las que está programado (Gráfico 3.10) .

11. Valoración por un sistema experto de tipo bayesiano , que efectúa un diagnóstico por cálculo probabilístico³⁷¹ . Para el cálculo se usan tres probabilidades: 1. La probabilidad general de la enfermedad , 2. La probabilidad de tener la enfermedad , teniendo el síntoma (sensibilidad) y 3. La probabilidad de no tener la enfermedad , teniendo el síntoma (índice de falsos positivos) . La base de conocimiento , configurada como una matriz , proviene de información externa, estando elaborada con datos procedentes de la revisión bibliográfica efectuada . La oscilación significativa de las 15 variables clínicas valoradas (cuantitativas o cualitativas) , se expresa en una escala standarizada entre +5 y -5 (Gráfico 3.11). Al final del proceso , el sistema presenta el resultado de su cálculo , con expresión del diagnóstico mas probable acompañado de su probabilidad (Gráfico 3.12) .

PACIENTES Y MÉTODOS.

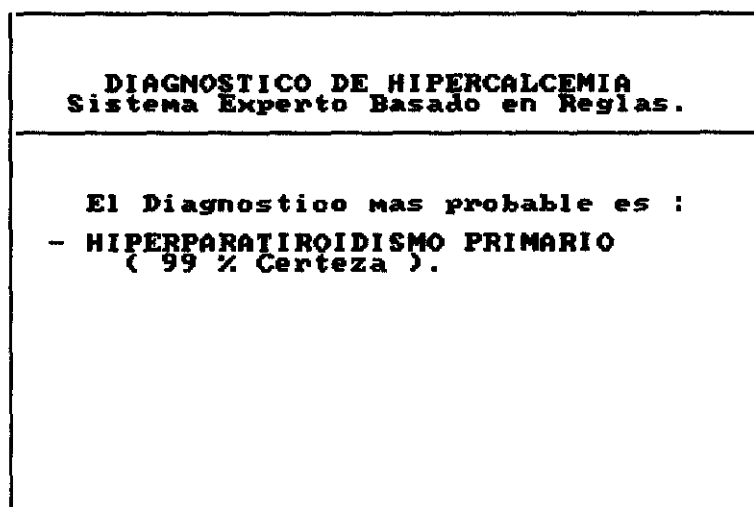


Gráfico 3.10. Sistema experto basado en reglas condicionales .

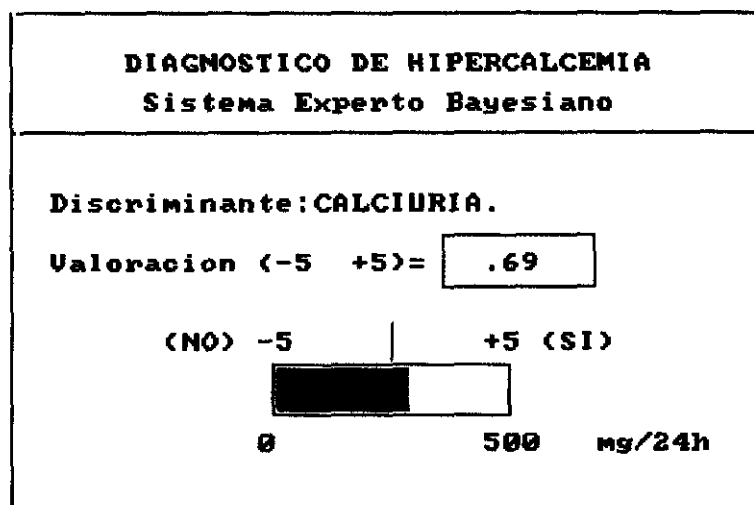


Gráfico 3.11. Valoración individualizada de cada discriminante , en este caso la calciuria .

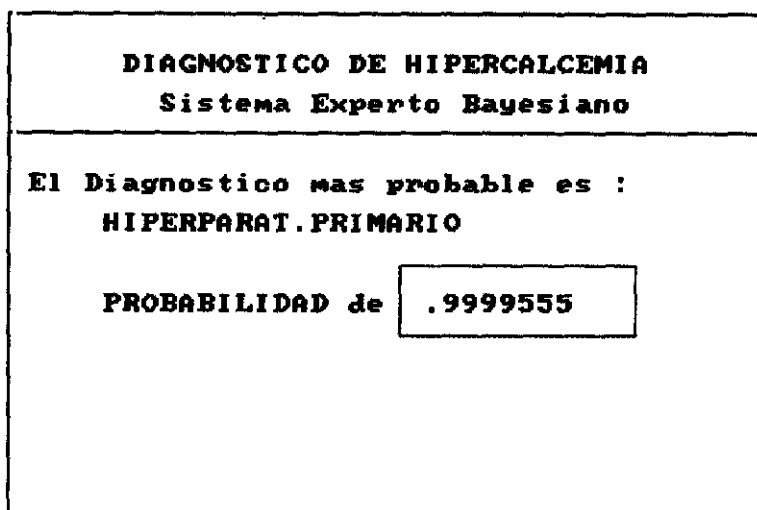


Gráfico 3.12. Diagnóstico por sistema probabilístico .

12. Valoración por un sistema de lógica difusa³⁷² que calcula posibilidades y que además va generando su propia base de conocimiento , en función de su experiencia , siendo por tanto un sistema heurístico . Al igual que en el sistema bayesiano se valora la oscilación significativa de los 15 parámetros clínicos de forma standarizada , en este caso , entre 0 y 1 (Gráfico 3.13) . Este sistema tiene también la capacidad de evaluar la utilidad diagnóstica de cada parámetro , de forma que si en un momento del proceso , el valor de un parámetro no le resulta útil , simplemente no lo utiliza y solo en el caso , de que en un momento posterior lo requiera , vuelve el sistema sobre sus pasos y reutiliza el valor de ese parámetro clínico .

Como vemos , este tercer sistema , tiene tres propiedades "inteligentes" :

1. Emite hasta tres diagnósticos por orden de posibilidades (Gráfico 3.14) ,
2. Elige los parámetros que le son útiles y evita los innecesarios y 3. Aprende de su experiencia anterior , de hecho al funcionar por primera vez , desconoce todo sobre lo que luego será su dominio .

Tanto el sistema de reglas como el bayesiano , tienen funcionamiento algorítmico , lo que se traduce en que ante iguales problemas siempre proporcionan la misma respuesta . Esto no ocurre en el sistema heurístico y por eso , la introducción de casos se hizo por orden alfabético y para la creación de la base de conocimiento solo intervinieron los casos de certeza , por lo tanto no lo hicieron los casos de HPP sin confirmación histopatológica.

DIAGNOSTICO DE HIPERCALCEMIA Sistema Experto Heurístico		
MODO DE APRENDIZAJE Valoracion de 0 a 1:		
- Edad.....	= .45	
- Sexo.....	= 0	
- Calcemia.....	= .43	
- Fosforemia.....	= .82	
- Cloro/Fosf.....	= 1	
- Ph.....	= .37	
- Ca X Fosf.....	= 0	
- Pth-COOH.....	= 1	
- Ampc.Nefrog.....	= .46	
- Magnesio.....	= .45	
- Calciuria.....	= .53	
- Ca/Creatin.....	= .31	
- Imp/GFR.....	= .16	
- Lafferty3.....	= .9	
- Fraser.....	= .9	

Gráfico 3.13. Parámetros evaluadores en el sistema heurístico .

DIAGNOSTICO DE HIPERCALCEMIA Sistema Experto Heurístico	
El DIAGNOSTICO mas probable es :	
	<div>Litio.....</div>
El siguiente mas probable es :	
	I. Renal. Postaguda.....
El siguiente mas probable es :	
	Hepatop. Cronica. Avanz..
¿ ES CORRECTO EL DIAGNOSTICO MAS PROBABLE ? (SI=s / NO=n / INCIERTO=i)■	

Gráfico 3.14. Diagnostico por Sistema heurístico .

En los gráficos 3.15 , 3.16 , 3.17 y 3.18 se reproducen las páginas del informe final del programa , tras su salida por impresora .

PACIENTES Y MÉTODOS.

Pag. 1

BALANCE METABOLICO FOSFO-CALCICO

A.R.S. 18-1-85

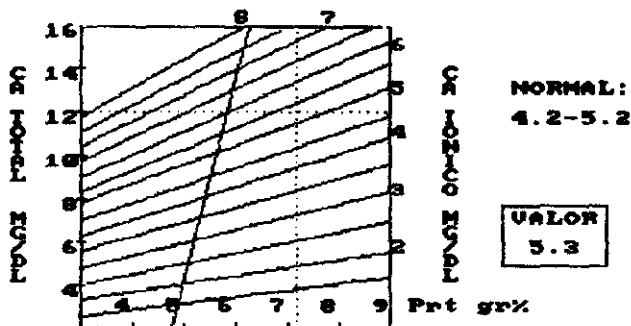
EDAD: 59

Sangre

Orina

CALCIO	12	mg%	14	mg%
FOSFORO	11.3	mg%	45	mg%
CLORO	100.7	mg%	52	mg%
CREATIN.	116.3	mg%		
UREA	11.6	mg%		
AMPO	5.88	nm/ml		
AMPO NEFROGENICO	4.68	nm/ml		
EXCRECCION DE FOSFATO	1305	mg(2900 cc)		
REAB.TUB.FOSF.	59			
HEMATOC.	44.5			

CALCIO IONICO (Mc Lean y Hastings)



Ca Corres.(Alb).... 11.6 mg%
Aclar.Creatinina... 116.3 ml/min
Ind. Cloro/Fosf.... 56

VALORES DEL APMc

AMPO Urin.Total.... 5.88 nm/mlGF
AMPO Nefrogenico... 4.68 nm/mlGF

EXCRECCION DE FOSFATO

Fosfaturia 24 h.... 1305 mg(2900 cc)
Aclar. Fosfato..... 47.6 ALTO
Exo.Fraco.Fosf..... .4 ALTO
Ind.Exor.Fosf..... .37 ALTO
Reab.Tub.Fosf..... 59 BAJO

Gráfico 3.15. Primera página del informe final del programa .

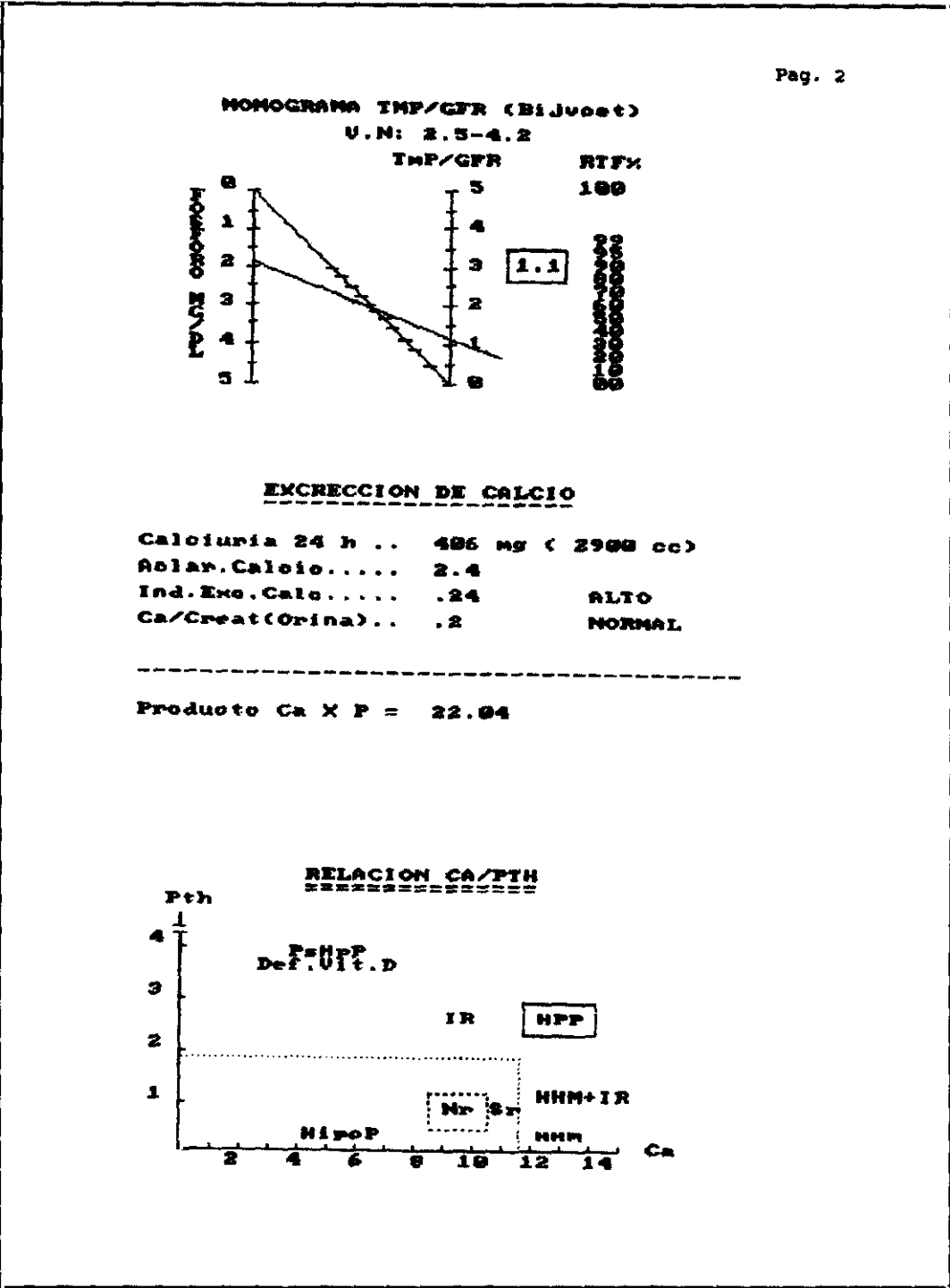
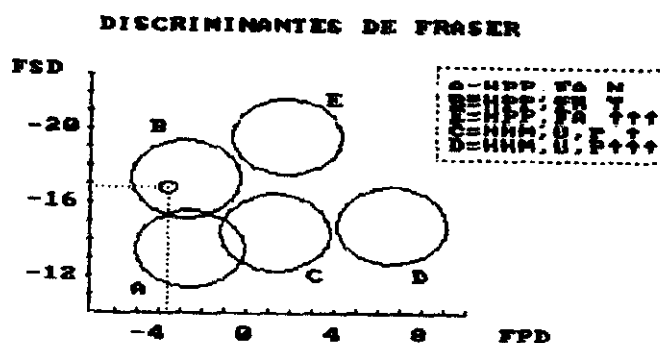
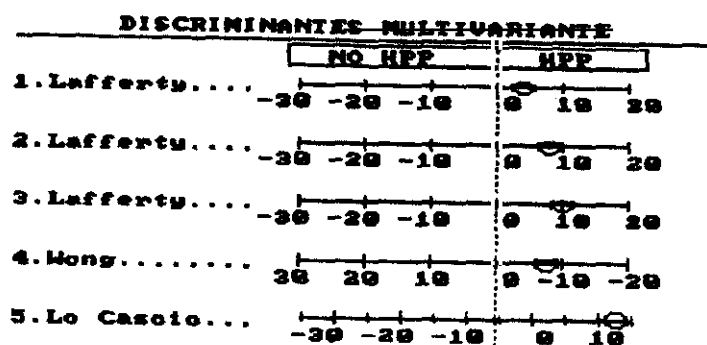


Gráfico 3.16. Segunda página del informe final del programa.



RESUMEN Y VALORACION

Enfermo de 59 años con Hipercalcemia.

- Hipofosforemia
Calcio Iónico (Electrodo) alto.
Biperoleptina
Indice Cl/P elevado
Funcion Renal Normal.
Hipomagnesemia
Normoalbuminemia
Acidosis Metabolica .

TMP/GFR Bajo .
Pecho Alto
Volumen Urinario Total Alto .
Volumen Medio Unico Alto
Vel. Filtra Glomerular Normal.
D. Gasa Arterial Normal.
D. Gasa Venosa Normal.
D. Frase = HEPF. LO CANCELLO. HEPF.

Gráfico 3.17. Tercera página del informe final del programa.

DIAGNOSTICO DE HIPERCALCEMIA
Sistema Experto Basado en Reglas.

El Diagnostico mas probable es :
- HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO
(99 % certeza).

DIAGNOSTICO DE HIPERCALCEMIA
Sistema Experto Bayesiano

El Diagnostico mas probable es :
HIPERPARAT.PRIMARIO

PROBABILIDAD de .9999895

DIAGNOSTICO DE HIPERCALCEMIA
Sistema Experto Heurístico

El Diagnostico mas probable es :

Hiperparat. Primario..

VALORACION POR EXPERTO HUMANO

Hiperparatiroidismo Primario.

Gráfico 3.18. Cuarta página del informe final del programa.

3.7. OTROS MÉTODOS .

Se han realizado dos programas auxiliares en lenguaje GWBASIC, generadores de diagnósticos aleatorios y cuyos listados aparecen en los apéndices II y III . El primero de ellos es aleatorio simple y elige al azar entre 16 causas de hipercalcemia . El segundo es también aleatorio , pero la elección la hace favorecida por la frecuencia de presentación , de cada una de las 16 causas de hipercalcemia.

El presente manuscrito se ha redactado con Word Perfect v 5.1 .

Para la elaboración de gráficos se han utilizado los siguientes programas: Quattro Pro v 5.0 , Harvard Graphics v 3.0 , Paintbrush v 4.0 Plus , Autocad v 10 , Statgraphics v 2.1 , Rsigma v 1990 y el propio programa Foscal .

La selección de fuentes primarias de información se realizó retrospectivamente con Medline , en soporte óptico , hasta 1985 y con la base de datos IME del CSIC , entre 1971 y 1992 . Prospectivamente se realizó con Currents Contents, en soporte informático desde Febrero de 1993 hasta la actualidad .

Para la citación bibliográfica , se ha seguido el estilo Vancouver , según las modificaciones de 1993 ^{373 374} , a la cuarta edición de los Requisitos de Uniformidad ^{375 376} .

4. Resultados

Resultado de la revisión efectuada en el período entre el año 1980 y junio de 1993 , se registraron un total de 94 hipercalcemias . Estos 94 casos de hipercalcemia se repartieron por diagnósticos (Tabla 4.1 y gráfico 4.1) , de la siguiente manera :

- 21 casos (22.3 %) de hiperparatiroidismo primario con confirmación histopatológica (HPPS).
- 26 casos (27.7 %) de hiperparatiroidismo primario sin confirmación histopatológica (HPPD).
- 5 casos (5.3 %) de hipercalcemia humoral de la malignidad (HHMC).
- 9 casos (9.5 %) de hipercalcemia osteolítica local (META).
- 2 casos (2.1 %) de intoxicación por vitamina D (INTD).
- 9 casos (9.5 %) de hipercalcemia por diuréticos (DIUR).
- 8 casos (8.5 %) de hipercalcemia por tirotoxicosis (TIRT), y
- 14 casos (14.8%) en los que no se pudo llegar a un diagnóstico preciso.

Excluidos los casos sin diagnóstico , la proporción entre hipercalcemias debidas a causas benignas (82,5 %) y malignas (17.5 %) fue de 4,7:1.

RESULTADOS .

CASOS DE HIPERCALCEMIA 1980-1993 (94 ENFERMOS)

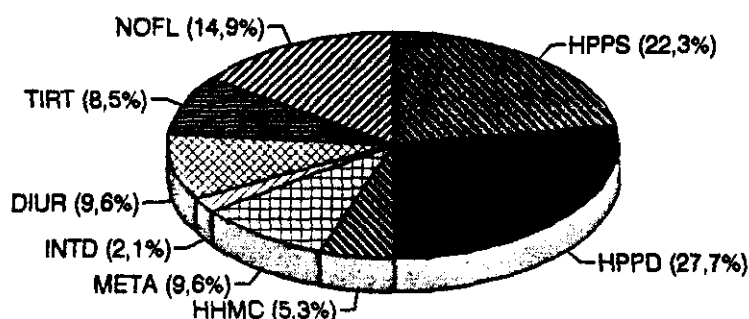


Gráfico 4.1. Casos de hipercalcemia durante el período estudiado.

Al relacionar el número de casos , con el año en que fueron diagnosticados, se aprecia un claro incremento de diagnósticos a partir del año 1985 . Este año se introdujo en nuestro Hospital la determinación sistemática de la calcemia mediante autoanalizador (Gráfico 4.2) .

Para las consideraciones del resto del capítulo , seleccionamos 75 casos de hipercalcemia , excluyendo de los 94 casos iniciales , aquellos sin diagnóstico definido o que no tuvieran completo el protocolo clínico o bioquímico , referido en el apartado de pacientes y métodos . La distribución por diagnósticos de esta muestra seleccionada se refleja en la tabla 4.1 y en el gráfico 4.3.

RESULTADOS .

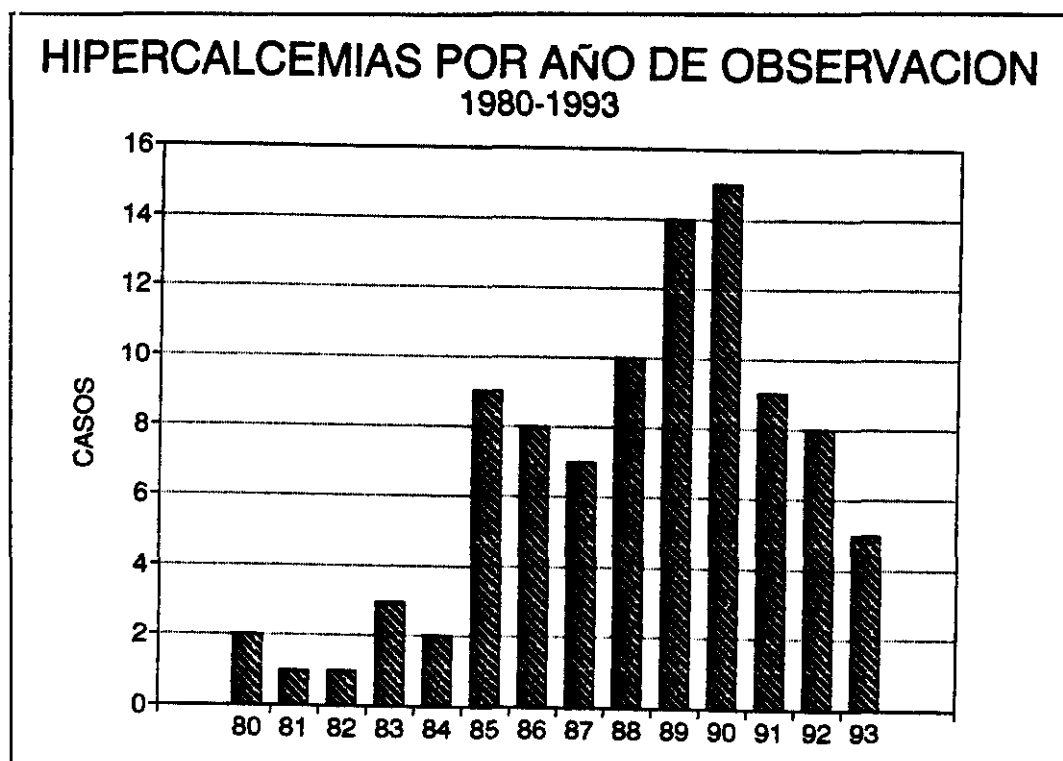


Gráfico 4.2. Distribución de hipercalcemias según año de observación.

TABLA 4.1. Casuística de hipercalcemia .

Diagnóstico	CASOS EN TOTAL		PROTOCOLO COMPLETO	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
HPPS	21	22,3	20	26,6
HPPD	26	27,7	24	32
HHMC	5	5,3	5	6,6
META	9	9,5	9	12
INTD	2	2,1	2	2,6
DIUR	9	9,5	8	10,6
TIRT	8	8,5	7	9,3
No filiada	14	14,8	0	0
TOTAL	94	100	75	100

RESULTADOS .

HIPERCALCEMIAS SELECCIONADAS

1980-1993 (75 CASOS)

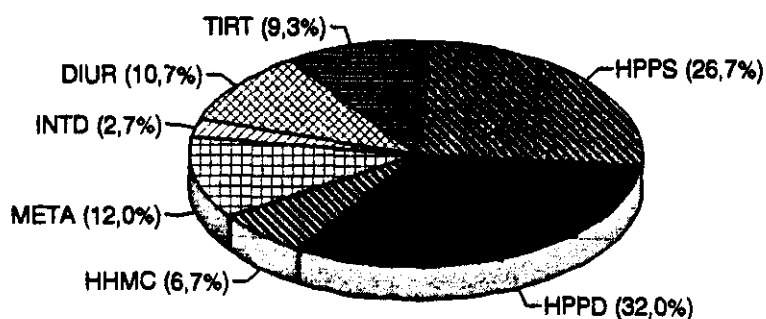


Gráfico 4.3. Casos seleccionados de hipercalcemia.

4.1. DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE LA CASUÍSTICA.

Se realiza a partir de los 75 casos de hipercalcemia , con diagnóstico y protocolo clínico-bioquímico completo . Dado el pequeño tamaño de alguno de los subgrupos diagnósticos , estos se han agrupado al efectuar los test de significación estadística . En general , las variables cualitativas se han evaluado según la causa de la hipercalcemia fuera paratiroidea o no paratiroidea , mientras que para las variables cuantitativas se ha considerado , si se trataba de hiperparatiroidismos primarios confirmados (HPPS) , de hipercalcemias asociadas a malignidad (TUMOR) o del resto de causas (RESTO) .

Como referencia , se ha incluido en gráficos y tablas el subgrupo de hiperparatiroidismos primarios sin confirmación histopatológica (HPPD) . De no indicarse expresamente lo contrario , este subgrupo no se incluye en las pruebas

RESULTADOS .

de significación estadística . Asimismo , se han excluido los casos con insuficiencia renal, en las pruebas de significación de los parámetros bioquímicos.

En las tablas siguientes se emplean abreviaciones , cuyo significado puede consultarse en la sección homónima , situada al principio de esta obra .

4.1.1. EDAD.

Los casos de hipercalcemia fueron más frecuentes a partir de la quinta década de la vida . El valor medio de edad , en el conjunto de causas fue de $57,2 \pm 1,7$ años y el valor modal de 64 años .

TABLA 4.2. Edad de los casos de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	58,3	2,2	10	20	74	36		
HPPD	54,8	3,2	16,3	24	87	23		
HHMC	66,8	8,1	18,2	5	84	37		
META	62,2	3,4	10,3	9	78	50		
DIUR	70,1	1,2	3,8	8	78	66		
INTD	60,5	4,5	6,3	2	65	56		
TIRT	29,1	3,5	9,2	7	42	20		

Por grupos de enfermedades : HPPS , TUMOR o RESTO no existió entre ellos , diferencia significativa en cuanto a la edad del diagnóstico . Sin embargo de forma aislada , la hipercalcemia por tirotoxicosis se presentó en edades más tempranas que el HPP ($p < 0,001$) y que las debidas a causas tumorales o por toma de diuréticos ($p < 0,05$) (Tabla 4.2 y gráfico 4.4) .

RESULTADOS .

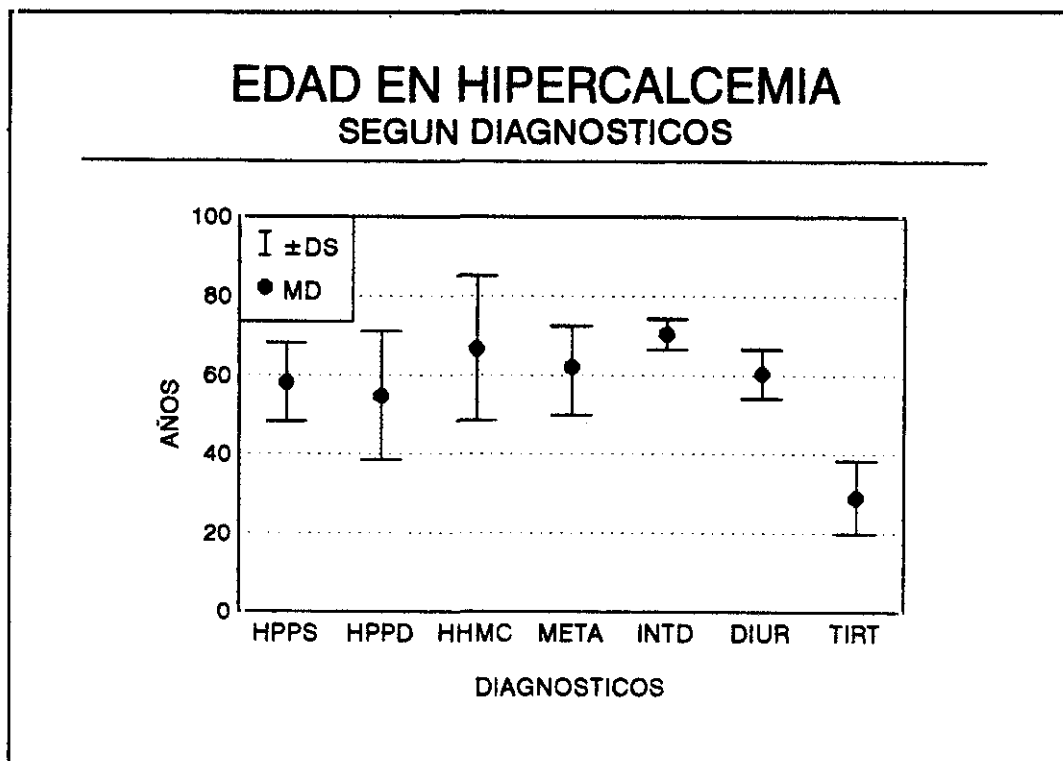


Gráfico 4.4. Edad en diferentes causas de hipercalcemia.

4.1.2. SEXO.

En conjunto los casos de hipercalcemia predominaron en la mujer , con una proporción entre sexos de 1,5:1 . En el hiperparatiroidismo primario fue mayor la desproporción , llegando a ser 2,1 veces más frecuente en la población femenina (Tabla 4.3 y gráfico 4.5) . En las causas no paratiroides la proporción entre sexos fue 1:1 , no existiendo diferencia significativa en la afectación por sexos, entre las causas paratiroides y no paratiroides de hipercalcemia (Tabla 4.4).

RESULTADOS .

TABLA 4.3. Sexo de los casos de hipercalcemia .

Diagnost	Nº Varones	% Varones	Nº Mujeres	% Mujeres
HPPS	6	30	14	70
HPPD	8	33,3	16	66,6
HHMC	3	60	2	40
META	5	55,5	4	44,4
DIUR	3	37,5	5	62,5
INTD	0	0	2	100
TIRT	4	57,1	3	42,8
TOTAL	29	38,6	46	61,3

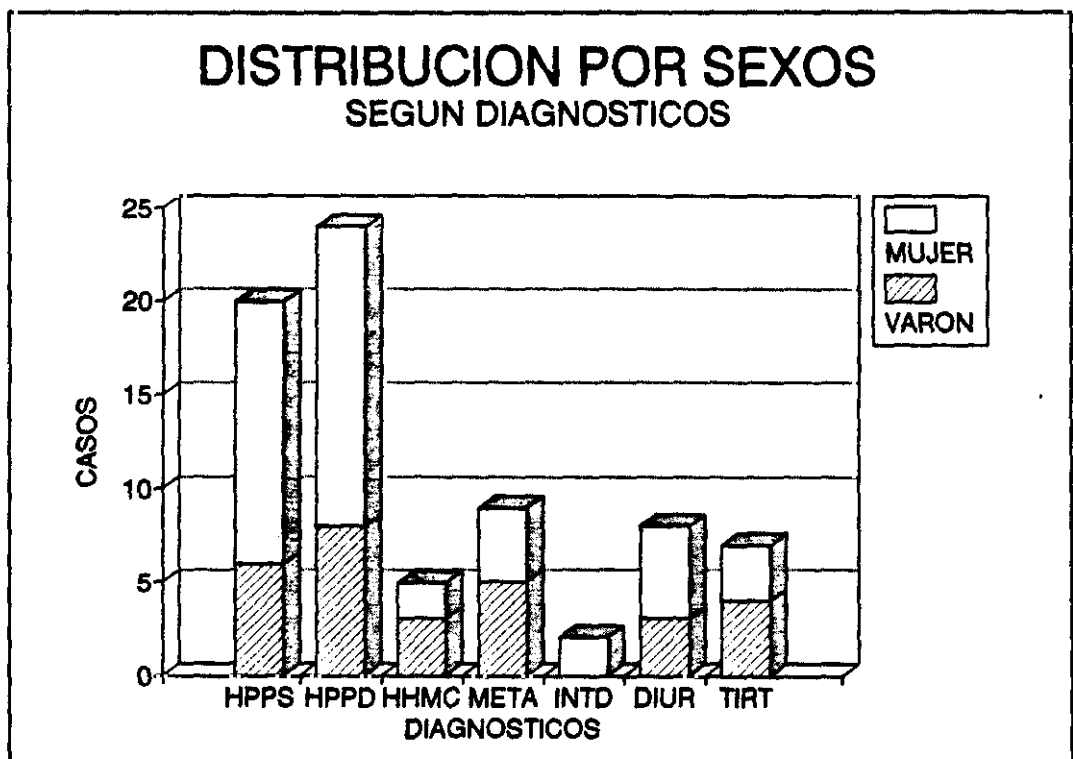


Gráfico 4.5. Distribución por sexos según diagnósticos.

RESULTADOS .

TABLA 4.4. Relación entre sexo y causa de hipercalcemia .

	Varón	Mujer	Total
Hiperparatir.	6	14	20
No Hiperpar.	15	16	31
TOTAL	21	30	51

$$p = 0,15 ; E.S. = 0,27 ; O.R. = 0,45 .$$

4.1.3. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA HIPERCALCEMIA .

Los valores medios del tiempo de evolución de la hipercalcemia , antes de nuestra primera valoración , oscilaron entre año y medio en el hiperparatiroidismo primario y unos pocos días en la intoxicación por vitamina D y en el hipertiroidismo . En las causas asociadas a malignidad , el tiempo medio fue de un mes aproximadamente . En la Tabla 4.5 se expresan los tiempos de evolución previa , en años y en notación decimal .

TABLA 4.5. Tiempo conocido de evolución.

Diagn	MD	Tm	Max	Min
HPPS	1,5	19	12	0
HPPD	0,9	18	5	0
HHMC	0,1	4	0,5	0
META	0,08	7	0,2	0
DIUR	0,5	7	1	0
INTD	0	2	0	0
TIRT	0	7	0	0

RESULTADOS .

Existe diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los tiempos de evolución en el hiperparatiroidismo primario y en el resto de causas de hipercalcemia . Considerando el tiempo de evolución , como períodos superior o inferior al año, existe igualmente asociación significativa ($p < 0,01$) entre el HPP y el tiempo de evolución más prolongado (Tabla 4.6).

TABLA 4.6. Relación entre tiempo de evolución y causa de hipercalcemia .

	Superior al año	Inferior al año	Total
Hiperparatir.	8	11	19
No Hiperpar.	2	25	27
TOTAL	10	36	46

$p < 0,01$; E.S. = 7,90 ; O.R. = 9,09 .

4.1.4. MOTIVO DE CONSULTA Y ASOCIACIONES :

4.1.4.1. Hiperparatiroidismo primario confirmado histopatológicamente :

Los motivos de consulta fueron :

- Litiasis renoureteral , en 8 casos (40 %).
- Estudio de masa torácica , en 2 casos (10 %).
- Estudio tiroideo , en 2 casos (10 %).
- Hemorragia digestiva , en 1 caso (5 %).
- Crisis hipercalcémica , en 1 caso (5 %).
- Serendipia , en 1 caso (5 %).
- Otras causas no endocrinológicas , en 5 casos (25 %).

Un caso de adenoma paratiroideo se asoció a carcinoma de tiroides de células de Hürthle .

RESULTADOS .

4.1.4.2. Hiperparatiroidismo primario sin confirmación histopatológica:

Los enfermos consultaron por :

- Litiasis renoureteral , en 9 casos (37,5 %).
- Serendipia , en 4 casos (16,6 %).
- Estudio por diabetes mellitus , en 2 casos (8,3 %).
- Hemorragia digestiva , en 1 caso (4,1 %).
- Estudio tiroideo , en 1 caso (4,1 %).
- Quiste óseo femoral , en 1 caso (4,1 %).
- Otras causas no endocrinológicas , en 6 casos (25 %).

En dos casos existía déficit neurológico de miembros inferiores , por afectación medular : paraparesia en un caso y paraplejía en otro . El primero de ellos atribuido a lipoma en la "cola de caballo" y el segundo causado por meningioma espinal confirmado histopatológicamente .

4.1.4.3. Hipercalcemia humoral de la malignidad .

Los motivos de consulta fueron :

- Síndrome maligno , en 3 casos (60 %).
- Dolor abdominal , en 2 casos (40 %).

Los tumores causales fueron :

- Carcinoma epidermoide de pulmón , en 2 casos (40 %).
- Carcinoma de laringe , en 1 caso (20 %).
- Carcinoma de ovario , en 1 caso (20 %).
- Hepatocarcinoma , en 1 caso (20 %).

4.1.4.4. Hipercalcemia osteolítica local (metástasis óseas) .

Los motivos de consulta fueron :

- Síndrome maligno , en 5 casos (55,5 %).
- Dolor abdominal , en 1 caso (11,1 %).
- Crisis hipercalcémica , en 1 caso (11,1 %).
- Fractura patológica , en 1 caso (11,1 %).
- Hallazgo de laboratorio , en 1 caso (11,1 %).

El origen de los tumores fue :

RESULTADOS .

- Carcinoma de mama , en 5 casos (55,6 %).
- Mieloma múltiple , en 4 casos (44,4 %).

4.1.4.5. Hipercalcemia por diuréticos .

Motivaron su hallazgo :

- Revisión de diabetes mellitus e hipertensión arterial , en 6 casos (75 %).
- Revisión de obesidad e insuficiencia cardíaca , en 2 casos (25 %).

En todos los casos , la hipercalcemia desapareció al sustituir el diurético por otro fármaco , generalmente inhibidores de la ECA o antagonistas del calcio .

Por años del diagnóstico , fueron : 1 caso en 1984 , 3 casos en 1987 , 1 caso en 1989 , 1 caso en 1990 y 2 casos en 1992 .

4.1.4.6. Hipercalcemia por intoxicación por vitamina D.

Fueron observados con motivo de :

- Revisión de hipoparatiroidismo post-cirugía tiroidea , en 1 caso (50 %).
- Revisión de diabetes mellitus en enferma con automedicación vitamínica , en 1 caso (50 %).

4.1.4.7. Hipercalcemia por hipertiroidismo .

Motivaron su hallazgo :

- Síntomas de hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow , en 6 casos (85,7 %).
- Sobredosificación con tiroxina en enferma tiroidectomizada por carcinoma papilar de tiroides , en 1 caso (14,2 %).

RESULTADOS .

A modo de resumen , podemos señalar que en el hiperparatiroidismo primario el motivo de consulta más frecuente , fue la litiasis renal . En las hipercalcemias asociadas a malignidad , lo fue el síndrome maligno , seguido del dolor abdominal . El resto de hipercalcemias fueron detectadas con motivo de revisiones por otros problemas endocrinológicos , fundamentalmente hipertiroidismo o diabetes mellitus (Gráfico 4.6).

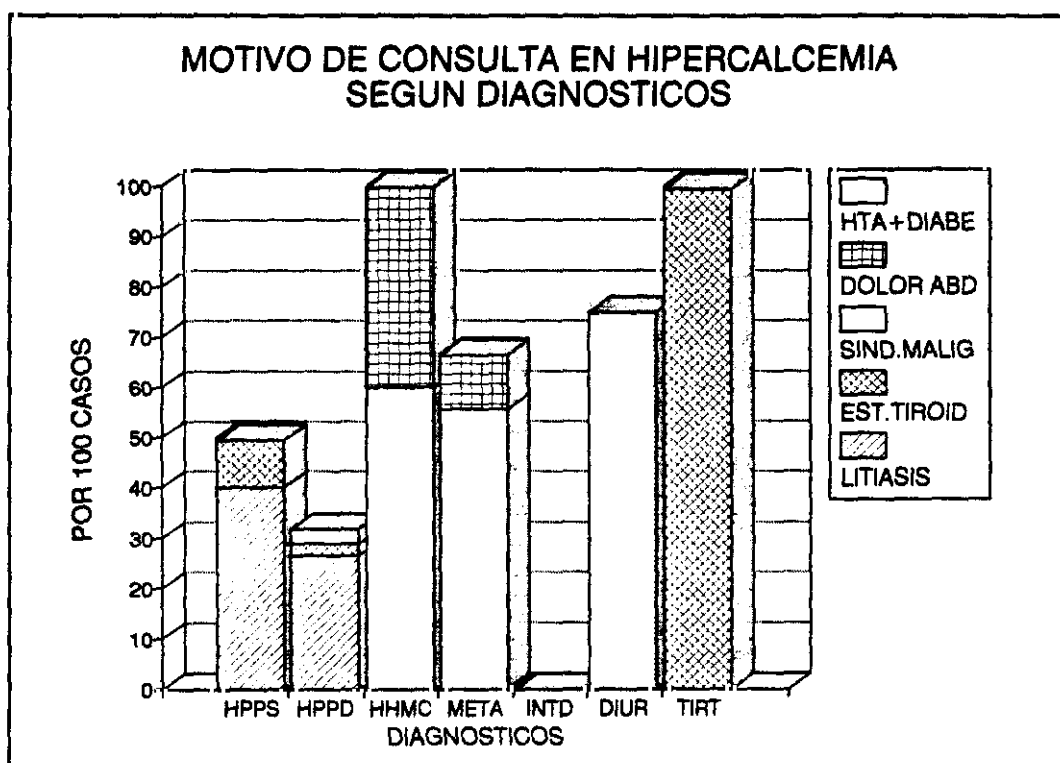


Gráfico 4.6. Motivos de consulta en las diferentes causas de hipercalcemia.

4.1.5. LITIASIS RENAL.

La litiasis renal fue particularmente frecuente en las hipercalcemias debidas a hiperparatiroidismo primario (Tabla 4.7 y gráfico 4.7) , siendo significativa la asociación entre la litiasis renal y las causas paratiroides de hipercalcemia , con significación $p < 0,001$ (Tabla 4.8) .

RESULTADOS .

TABLA 4.7. Litiasis renal en hipercalcemia .

Diagnost	Nº Litiasis	% Litiasis	Nº No litias.	% No litias.
HPPS	13	65	7	35
HPPD	12	50	12	50
HHMC	1	20	4	80
META	0	0	9	100
DIUR	2	25	6	75
INTD	0	0	2	100
TIRT	0	0	7	100
TOTAL	28	37.3	47	62.6

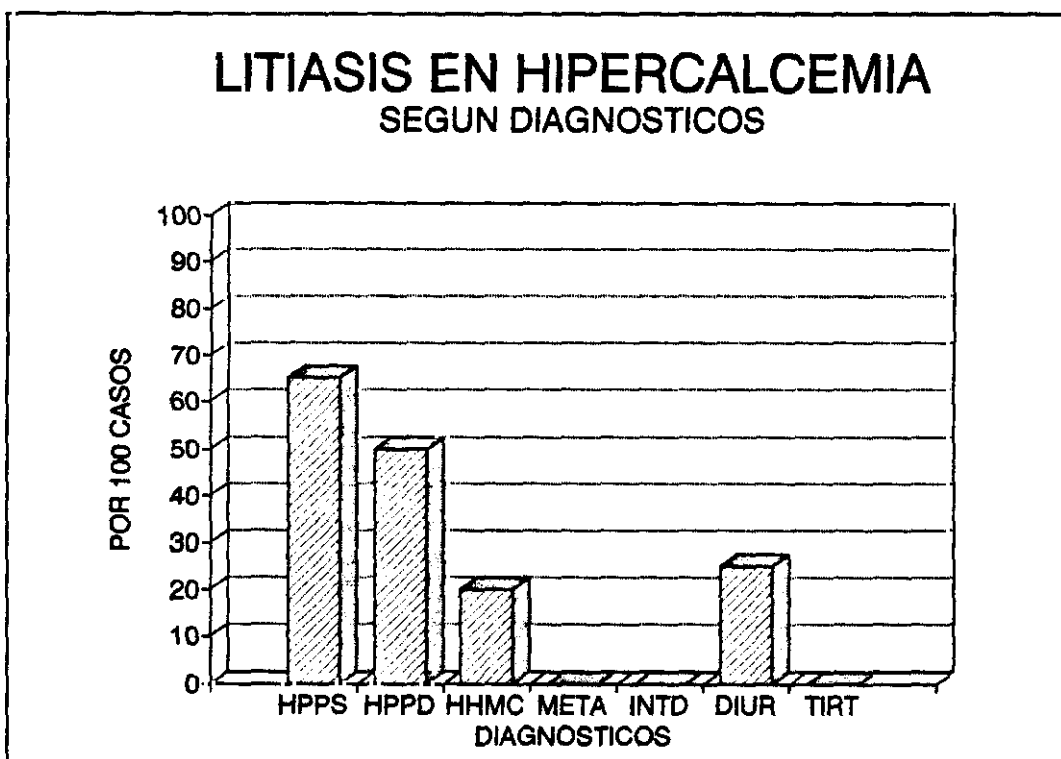


Gráfico 4.7. Litiasis renal en hipercalcemia.

RESULTADOS .

TABLA 4.8. Litiasis renal y causa de hipercalcemia .

	Litiasis	No litiasis	Total
Hiperparatir.	13	7	20
No Hiperpar.	3	28	31
TOTAL	16	35	51

$p < 0,001$; E.S. = 8,92 ; O.R. = 12,53 .

4.1.6. OSTEOPATÍA .

Considerando afectación ósea de forma inespecífica , la causa más frecuente de osteopatía fue la obligada por definición , en la hipercalcemia osteolítica local (Tabla 4.9 y gráfico 4.8) . Relacionando las causas paratiroides con las no paratiroides de hipercalcemia , no existe diferencia significativa entre las proporciones de afectación ósea , en cada una de ellas (Tabla 4.10) .

Dadas las notables diferencias clínicas , entre la osteopatía del HPP y la debida a metástasis tumorales , si consideramos la afectación ósea específica del HPP (resorción) y excluimos el subgrupo de HOL , entonces sí encontramos asociación significativa entre afectación ósea e hiperparatiroidismo primario ($p < 0,01$) .

La afectación ósea más frecuente en el HPP , fue la osteopenia con signos de resorción subperióstica . Tan solo 1 caso del subgrupo de HPPD presentó un quiste óseo , en cabeza del fémur .

RESULTADOS .

TABLA 4.9. Osteopatía en casos de hipercalcemia .

Diagnost	Nº Osteop.	% Osteopatía	Nº No ost.	% No ost.
HPPS	6	30	14	70
HPPD	3	12,5	21	87,5
HHMC	0	0	5	100
META	9	100	0	0
DIUR	0	0	7	100
INTD	0	0	2	100
TIRT	0	0	7	100
TOTAL	18	24	57	76

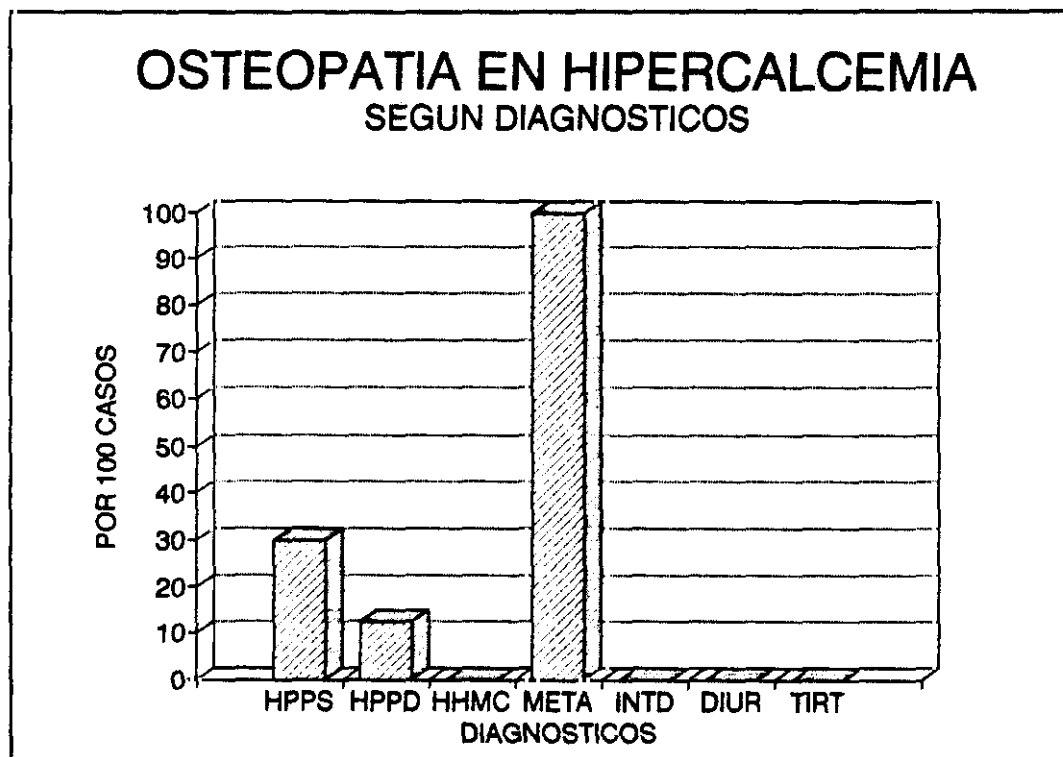


Gráfico 4.8. Osteopatía en hipercalcemia.

RESULTADOS .

TABLA 4.10. Afectación ósea en causas de hipercalcemia .

	Osteopatía	No osteopatía	Total
Hiperparatir.	6	14	20
No Hiperpar.	9	22	31
TOTAL	15	36	51

$$p = 0,65 ; E.S. = 0,65 ; O.R. = 1,04 .$$

4.1.7. GASTROPATÍA .

Antecedente de afectación gástrica se encontró en el 50 % de los casos de hiperparatiroidismo primario (Tabla 4.11 y gráfico 4.9) , existiendo asociación significativa ($p < 0,001$) entre gastropatía e hiperparatiroidismo primario frente a las causas no paratiroides de hipercalcemia (Tabla 4.12) .

TABLA 4.11. Afectación gástrica en causas de hipercalcemia .

Diagnost	Nº Gastrop.	% Gastrop.	Nº No gastr.	% No gastr.
HPPS	10	50	10	50
HPPD	13	54,1	11	45,8
HHMC	0	0	5	100
META	1	11,1	8	88,8
DIUR	0	0	8	100
INTD	0	0	2	100
TIRT	1	14,2	6	85,7
TOTAL	25	33,3	50	66,6

RESULTADOS .

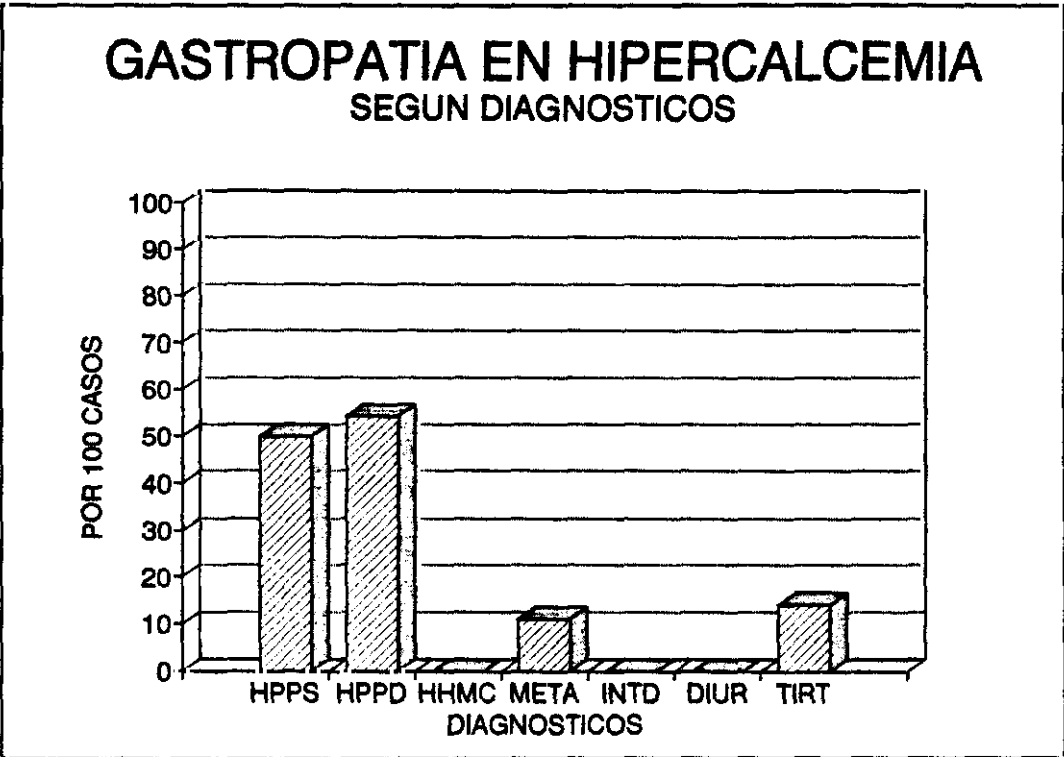


Gráfico 4.9. Afectación gástrica en hipercalcemia.

TABLA 4.12. Afectación gástrica en causas de hipercalcemia .

	Gastropatía	No gastropatía	Total
Hiperparatir.	10	10	20
No Hiperpar.	2	29	31
TOTAL	12	39	51

$p < 0,001$; E.S. = 33,3 ; O.R. = 30 .

RESULTADOS .

4.1.8. DEPRESIÓN PSÍQUICA .

Antecedentes depresivos se encontraron en el 15 % de los hiperparatiroidismos primarios (Tabla 4.13) . Frente al resto de causas no paratiroides de hipercalcemia , dicha asociación resultó significativa con $p = 0,05$ (Tabla 4.14).

TABLA 4.13. Depresión psíquica en causas de hipercalcemia .

Diagnost	Nº Depresión	% Depresión	Nº No depr.	% No depr.
HPPS	3	15	17	85
HPPD	6	25	18	75
HHMC	0	0	5	100
META	0	0	9	100
DIUR	0	0	8	100
INTD	0	0	2	100
TIRT	0	0	7	100
TOTAL	9	12	66	88

TABLA 4.14. Antecedentes depresivos y causa de hipercalcemia .

	Depresión	No depresión	Total
Hiperparatir.	3	17	20
No Hiperpar.	0	31	31
TOTAL	3	48	51

$p = 0,05$; E.S. = 0 ; O.R. = 0 .

RESULTADOS .

4.1.9. INSUFICIENCIA RENAL .

Insuficiencia renal en proporciones semejantes , se observaron en el hiperparatiroidismo primario , en la hipercalcemia osteolítica local y en la hipercalcemia por diuréticos (Tabla 4.15) . Por grupos de hipercalcemia , no se encontró diferencia significativa entre las causas paratiroides y no paratiroides (Tabla 4.16) .

TABLA 4.15. Insuficiencia renal y causas de hipercalcemia .

Diagnost	Nº Ins.Ren.	% Ins.Ren.	Nº No I.R.	% No I.R.
HPPS	2	10	18	90
HPPD	4	16,6	20	83,3
HHMC	0	0	5	100
META	1	11,1	8	88,8
DIUR	1	12,5	7	100
INTD	0	0	2	100
TIRT	0	0	7	100
TOTAL	8	10,6	67	89,3

TABLA 4.16. Insuficiencia renal en causas de hipercalcemia .

	Ins.Renal	No Ins.Ren.	Total
Hiperparatir.	2	18	18
No Hiperpar.	2	29	29
TOTAL	4	47	51

$$p = 0,64 ; E.S. = 1,68 ; O.R. = 1,61 .$$

RESULTADOS .

4.1.10. HIPERTENSIÓN ARTERIAL .

Los diagnósticos que se asociaron a hipertensión arterial fueron el hiperparatiroidismo primario (45 % casos) y la hipercalcemia por diuréticos (75 % casos) (Tabla 4.17 y gráfico 4.10) . Por grupos , no existió diferencia significativa entre las causas paratiroides y no paratiroides de hipercalcemia (Tabla 4.18). Sin embargo al excluir el subgrupo de tomadores de diuréticos , sí que se encontró asociación significativa entre hipertensión arterial e hipercalcemia por hiperparatiroidismo primario ($p < 0,01$).

Dentro del grupo de enfermos con HPP , la edad media de los enfermos con hipertensión arterial fue de 60,7 años , frente a 56,8 años de los enfermos sin hipertensión , aunque la diferencia no resultó significativa .

TABLA 4.17. Hipertensión arterial y causas de hipercalcemia .

Diagnost	Nº HTA.	% HTA.	Nº No HTA	% No HTA
HPPS	9	45	11	55
HPPD	8	33,3	16	66,6
HHMC	0	0	5	100
META	1	11,1	8	88,8
DIUR	6	75	2	25
INTD	0	0	2	100
TIRT	0	0	7	100
TOTAL	24	32	51	68

RESULTADOS .

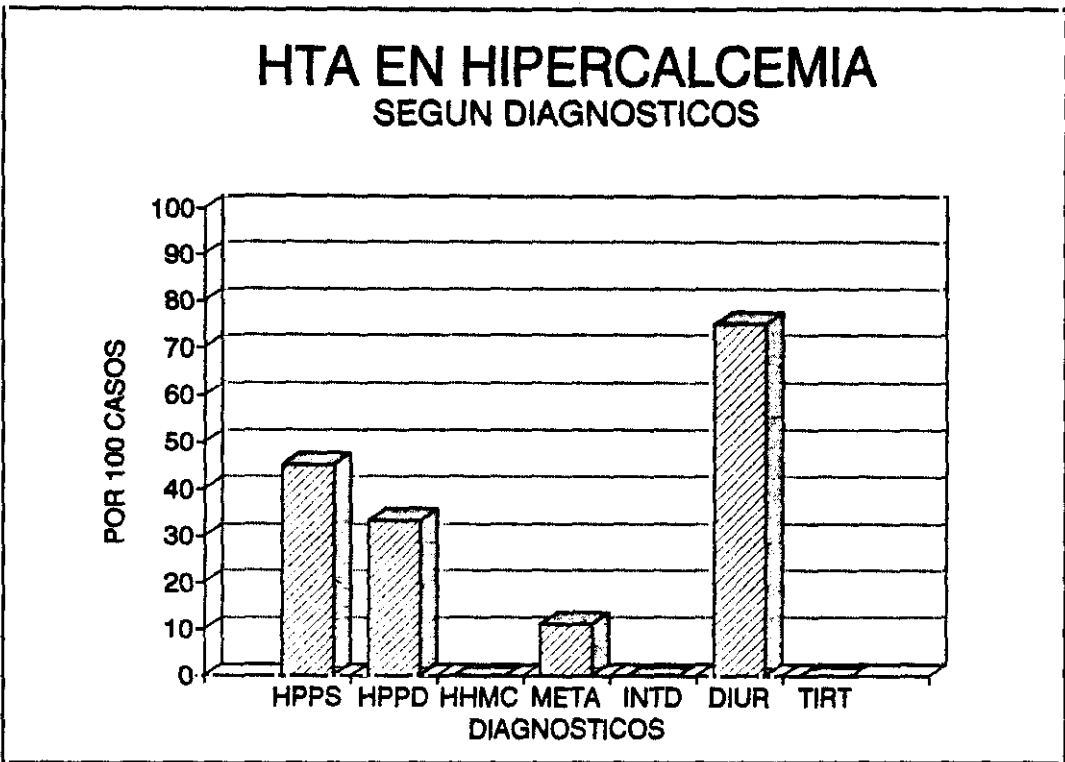


Gráfico 4.10. Hipertensión arterial en hipercalcemia.

TABLA 4.18. Hipertensión arterial y causas de hipercalcemia .

	HTA	No HTA	Total
Hiperparatir.	9	11	20
No Hiperpar.	7	24	31
TOTAL	16	35	51

$p = 0,13$; $E.S. = 1,43$; $O.R. = 2,35$.

RESULTADOS .

4.1.11. CRISIS HIPERCALCÉMICA .

Tan solo se presentaron en 2 ocasiones , siendo motivo de consulta en un caso de hiperparatiroidismo primario y en otro de hipercalcemia por metástasis óseas por carcinoma de mama , no existiendo asociación significativa entre las crisis hipercalcémicas y la causa paratiroidea o extrapariroidea de la hipercalcemia (Tabla 4.19) .

TABLA 4.19. Crisis hipercalcémicas y causa de hipercalcemia .

	Crisis Hipercal.	No crisis hip.	Total
Hiperparatir.	1	18	19
No Hiperpar.	1	30	31
TOTAL	2	48	51

$$p = 0,86 ; E.S. = 2,40 ; O.R. = 1,66 .$$

4.1.12. ASOCIACIÓN A PATOLOGÍA NODULAR TIROIDEA .

Se encontró alta incidencia de patología nodular tiroidea (40 %) , en el hiperparatiroidismo primario (Tabla 4.20 y gráfico 4.11) . La frecuencia de dicha afectación tiroidea fue significativamente mayor ($p = 0,01$) , que la encontrada en el resto de hipercalcemias (Tabla 4.21) . Dentro de la patología nodular , la forma más frecuente fue la multinodular (87,5 %) .

RESULTADOS .

TABLA 4.20. Asociación de patología nodular tiroidea en hipercalcemias .

Diagnost	Nº Tiroidop.	% Tiroid.	Nº No tir.	% No tir.
HPPS	8	40	12	60
HPPD	3	12,5	21	87,5
HHMC	0	0	5	100
META	1	11,1	8	88,8
DIUR	0	0	8	100
INTD	1	50	1	50
TIRT	1	14,2	6	85,7
TOTAL	14	18,6	61	81,3

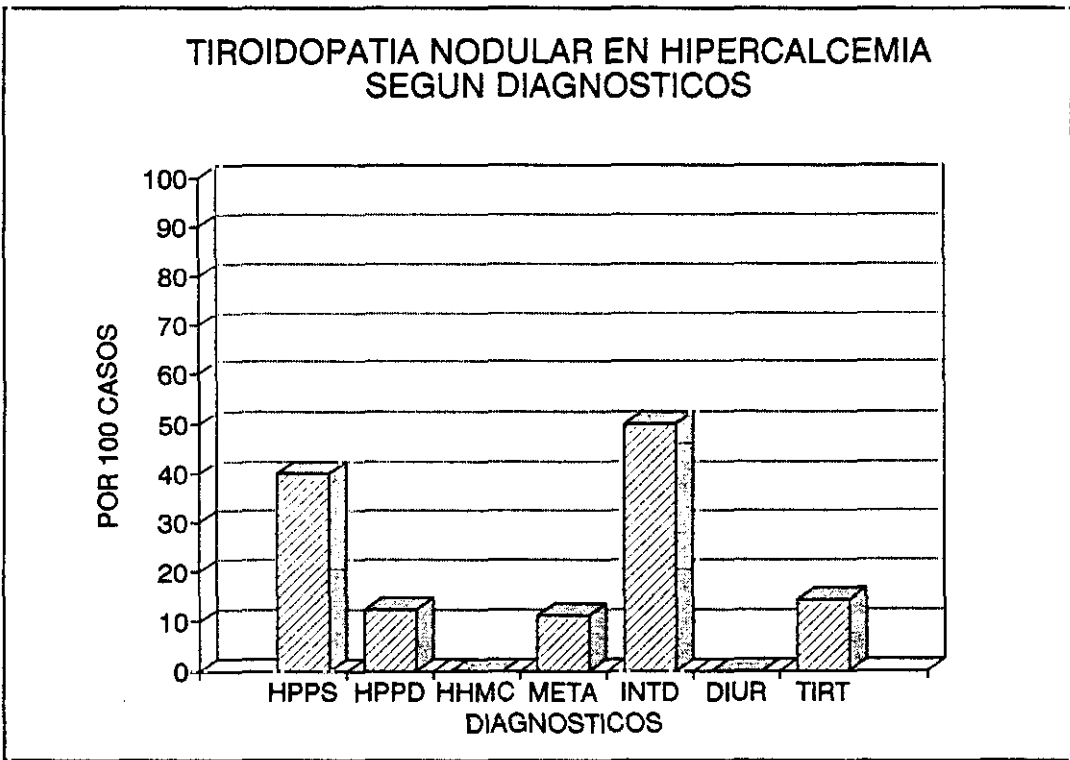


Gráfico 4.11. Asociación a patología nodular tiroidea.

De los 8 casos de patología nodular tiroidea asociada al HPP , en 3 casos dicha patología era previamente conocida , 1 caso consultó precisamente para

RESULTADOS .

estudio de la patología tiroidea y en otros 3 casos , el hallazgo se hizo como consecuencia de la palpación cervical en la exploración física general . Tan solo en 1 caso , el diagnóstico se hizo con motivo de técnicas de localización cervical por el hiperparatiroidismo . Excluidos , este caso de diagnóstico tras técnicas de localización y los casos de hipertiroidismo , que sucedían en enfermos de menor edad , siguió existiendo asociación significativa ($p < 0,05$) entre HPP y patología nodular tiroidea , frente al resto de hipercalcemias .

TABLA 4.21. Patología nodular tiroidea según causas de hipercalcemia .

	Pat. Tiroidea	No Patol. tir.	Total
Hiperparatir.	8	12	20
No Hiperpar.	3	28	31
TOTAL	11	40	51

$$p = 0,01 ; E.S. = 4,7 ; O.R. = 6,2 .$$

Se encontró relación entre la presencia de patología nodular tiroidea en el HPP y la edad , de forma que la media de edad de los enfermos con tiroidopatía fue de 64,7 años , frente a los 54,9 años de los que no tenían afectación tiroidea ($p < 0,05$) . No se encontraron diferencias por sexos , pero si hubo diferencias, aunque no significativas , con los valores de calcio y PTH-c en suero . Los niveles medios de calcemia y PTH-c en los enfermos con afectación tiroidea fueron respectivamente 13,05 y 4,2 , frente a 12,1 y 3,3 de los enfermos sin afectación tiroidea .

4.1.13. HIPERCOLESTEROLEMIA .

El mayor porcentaje de hipercolesterolémicos se observó en el subgrupo de hipercalcemias por diuréticos , seguido del subgrupo de hiperparatiroidismos primarios (Tabla 4.22) . En conjunto , no existió diferencia significativa en la

RESULTADOS .

frecuencia de hipercolesterolemia , entre los grupos de hipercalcemias paratiroidea y no paratiroidea (Tabla 4.23). Excluyendo el subgrupo de tomadores de diuréticos , tampoco se obtuvo asociación significativa entre hipercolesterolemia y los grupos causales de hipercalcemia .

TABLA 4.22. Hipercolesterolemia en causas de hipercalcemia .

Diagnost	Nº Hipercol.	% Hipercol.	Nº No hip.	% No hip.
HPPS	3	15	17	85
HPPD	3	12,5	21	87,5
HHMC	0	0	5	100
META	0	0	9	100
DIUR	2	25	6	75
INTD	0	0	2	100
TIRT	0	0	7	100
TOTAL	8	10,6	67	89,3

TABLA 4.23. Hipercolesterolemia en causas de hipercalcemia .

	Hipercolest.	No Hipercolest.	Total
Hiperparatir.	3	17	20
No Hiperpar.	2	29	31
TOTAL	5	46	51

$p = 0,29$; E.S. = 2,46 ; O.R. = 2,55 .

RESULTADOS .

4.1.14. ANTECEDENTE DE PATOLOGÍA PANCREÁTICO-BILIAR .

En los enfermos estudiados (Tabla 4.24) no se recogió en ningún caso antecedente de patología pancreática . Por el contrario , el antecedente de colecistectomía fue más frecuente en el HPP , que en cualquier otra causa de hipercalcemia , siendo significativa la diferencia ($p < 0,05$) , de las frecuencias observadas entre los grupos paratiroideo y no paratiroideo de hipercalcemia (Tabla 4.25) .

TABLA 4.24. Antecedente de colecistectomía y causa de hipercalcemia .

Diagnost	Nº Colecist.	% Colecist.	Nº No cole.	% No cole.
HPPS	4	20	16	80
HPPD	5	20,8	19	79,1
HHMC	0	0	5	100
META	0	0	9	100
DIUR	0	0	8	100
INTD	0	0	2	100
TIRT	0	0	7	100
TOTAL	9	12	66	88

RESULTADOS .

TABLA 4.25. Colecistectomía y causa de hipercalcemia .

	Colecistect.	No Colecistec.	Total
Hiperparatir.	4	16	20
No Hiperpar.	0	31	31
TOTAL	4	47	51

$$p = 0,019 ; E.S. = 0 ; O.R. = 0 .$$

4.1.15. DIABETES MELLITUS .

La diabetes mellitus se presentó con mayor frecuencia en el subgrupo de hipercalcemia por diuréticos (Tabla 4.26 y gráfico 4.12) . En el subgrupo de hiperparatiroidismos primarios se obtuvo una frecuencia del 10 % . En conjunto y aún excluyendo el subgrupo de tomadores de diuréticos , no se obtuvo diferencia significativa , entre las causas paratiroides y no paratiroides de hipercalcemia.

TABLA 4.26. Diabetes mellitus y causas de hipercalcemia .

Diagnost	Nº Diabetes	% Diabetes	Nº No diab.	% No diab.
HPPS	2	10	18	90
HPPD	5	20,8	19	79,1
HHMC	0	0	5	100
META	0	0	9	100
DIUR	7	87,5	1	12,5
INTD	1	50	1	50
TIRT	0	0	7	100
TOTAL	15	20	60	80

RESULTADOS .

TABLA 4.27 . Diabetes mellitus en causas de hipercalcemia .

	Diabetes	No Diabetes	Total
Hiperparatir.	2	18	20
No Hiperpar.	8	23	31
TOTAL	10	41	51

$p = 0,15$; E.S. = 0,27 ; O.R. = 0,31 .

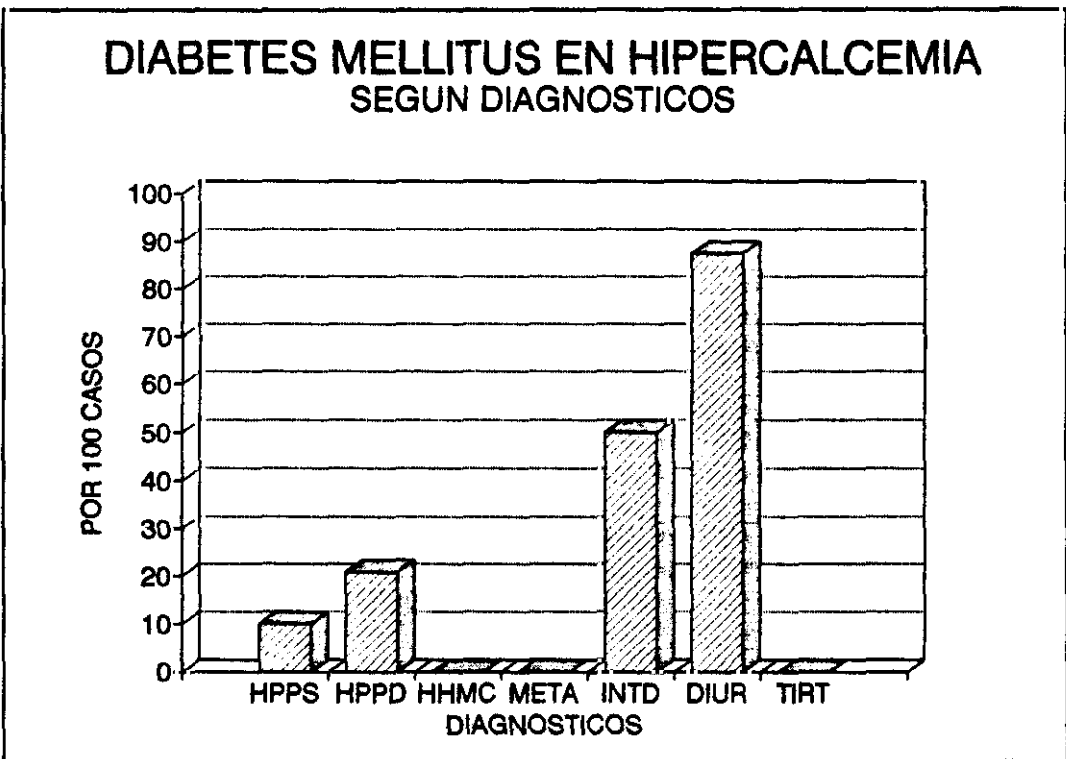


Gráfico 4.12. Diabetes mellitus en hipercalcemia.

RESULTADOS .

4.1.16. CALCIO SÉRICO .

Los niveles medios de calcemia obtenidos en los subgrupos diagnósticos de hipercalcemia , se reflejan en la tabla 4.28 y en el gráfico 4.13 . Los valores mayores correspondieron a las hipercalcemias asociadas a malignidad , tanto por mecanismo humoral como por osteólisis local . Valores intermedios fueron los propios del hiperparatiroidismo primario , siendo los valores más bajos los observados en el resto de causas .

Existió diferencia significativa , entre los valores del calcio sérico en las hipercalcemias malignas con respecto al HPP y al resto de causas de hipercalcemia ($p < 0,01$) . Fue asimismo significativa , la diferencia entre la calcemia del HPP y la del resto de causas estudiadas ($p < 0,01$) .

TABLA 4.28. Calcio sérico según causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	12,3	0,2	0,9	18	15,5	11	TUMOR	
HPPD	11,6	0,1	0,5	20	12,9	10,9	RESTO	
HHMC	14	0,6	1,4	5	15,6	11,8	HPPS	
META	13,2	0,2	0,6	8	14	12,1	RESTO	
DIUR	11	0,05	0,1	7	11,3	10,9	TUMOR	
INTD	11,5	0,2	0,3	2	11,8	11,3	HPPS	
TIRT	11,1	0,1	0,2	7	11,6	10,9		

RESULTADOS .

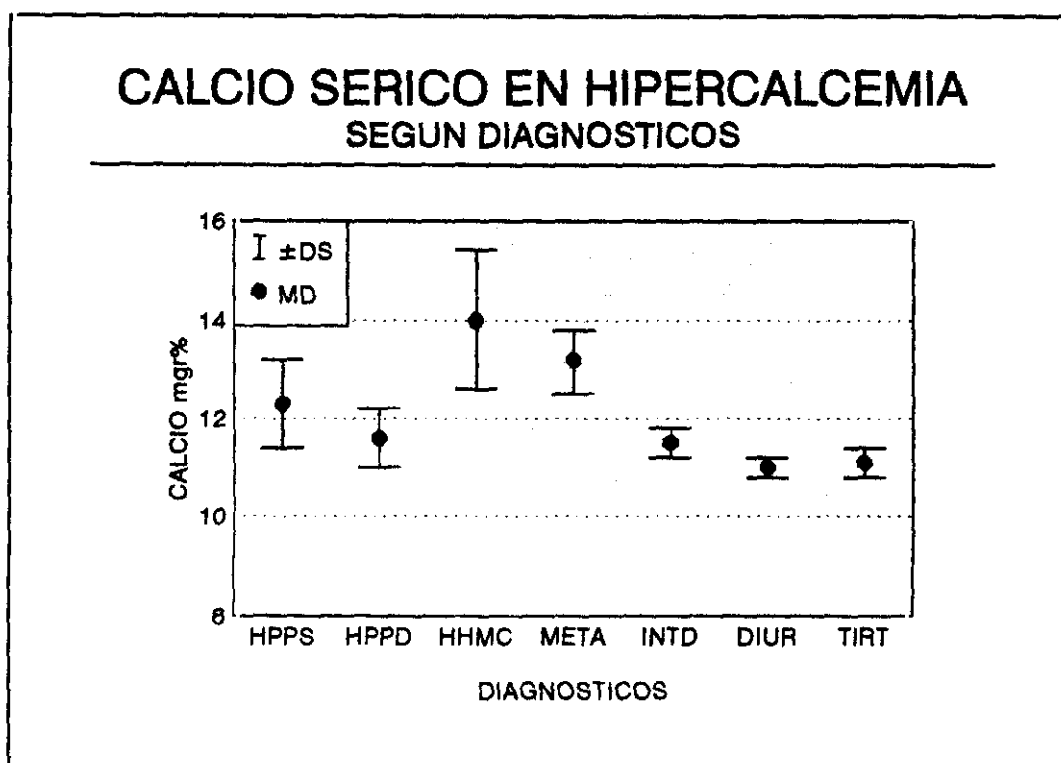


Gráfico 4.13. Calcio sérico en hipercalcemia.

4.1.17. FÓSFORO SÉRICO .

Los niveles de fósforo sérico (Tabla 4.29 y gráfico 4.14) fueron significativamente menores en el HPPS , que en las hipercalcemias tumorales y que en el resto de hipercalcemias ($p < 0,01$) . Dentro de las hipercalcemias asociadas a malignidad , fue significativa la diferencia entre los valores obtenidos en la HOL y la HHM ($p < 0,05$) .

RESULTADOS .

TABLA 4.29. Fósforo sérico según causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	2,1	0,1	0,3	18	2,7	1,3	TUMOR	RESTO
HPPD	2,5	0,1	0,3	20	3	1,7		
HHMC	2,6	0,1	0,2	5	2,9	2,3	HPPS	
META	4,1	0,1	0,2	8	4,5	3,8		
DIUR	3,7	0,1	0,2	7	4,1	3,4	HPPS	
INTD	4,1	0,2	0,3	2	4,4	3,9		
TIRT	4,2	0,1	0,3	7	4,8	3,8		

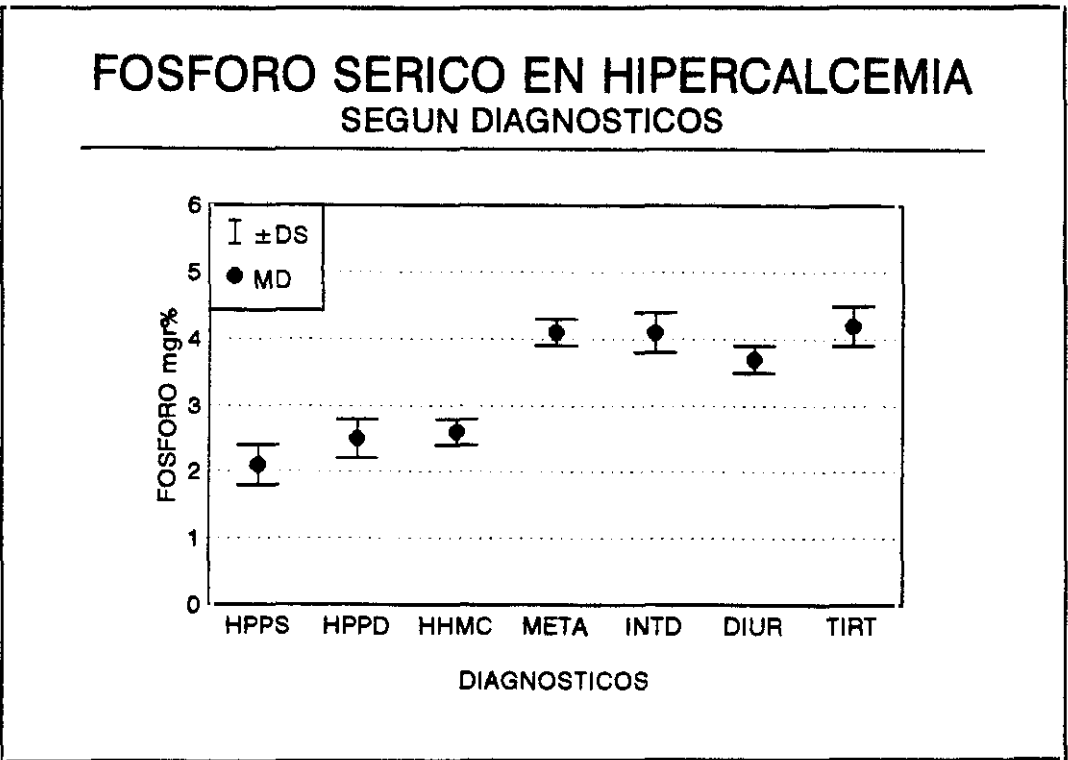


Gráfico 4.14. Fósforo sérico en hipercalcemia.

RESULTADOS .

4.1.18. PARATHORMONA SÉRICA .

Los niveles de PTH-c fueron más altos en el HPP que en el resto de causas de hipercalcemia , con significación $p < 0,01$ (Tabla 4.30 y gráfico 4.15) . La sensibilidad de dicha determinación en el HPP , frente al resto de causas de hipercalcemia fue de 83,3 % y la especificidad de 89,6 % (Tabla 4.31) .

TABLA 4.30. Parathormona carboxiterminal , según causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	3,4	0,5	2,4	18	9	1,3	TUMOR	
HPPD	2,1	0,3	1,4	20	6,4	0,7	RESTO	
HHMC	0,4	0,1	0,2	5	0,7	0,2	HPPS	
META	0,4	0,1	0,2	8	0,8	0,2		
DIUR	0,6	0,1	0,1	7	0,8	0,4	HPPS	
INTD	0,2	0,05	0,07	2	0,3	0,2		
TIRT	0,5	0,05	0,1	7	0,8	0,4		

RESULTADOS .

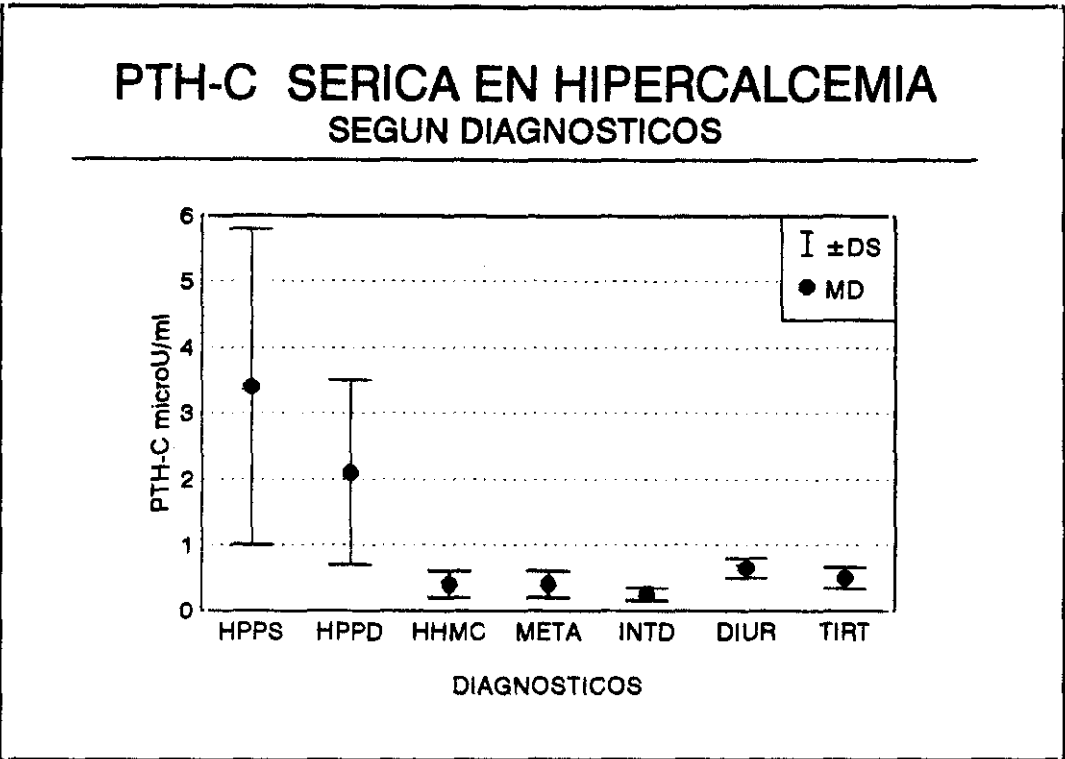


Gráfico 4.15. PTH carboxiterminal en hipercalcemia.

TABLA 4.31. Sensibilidad y especificidad de la PTH-c en el HPP .

Sensibilidad = 83,3
Especificidad = 89,6

Tasa falsos - = 16,6
Tasa falsos + = 10,3

Valor predict+ = 83,3
Valor predict- = 89,6

RESULTADOS .

4.1.19. RELACIÓN ENTRE CALCEMIA Y PARATHORMONA SÉRICA.

Al relacionar calcemia y PTH-c , se puede apreciar como los casos de HPP se dispersan por el cuadrante superior derecho del gráfico 4.16 , que corresponde a PTH-c alta y calcemia alta . Los casos de hipercalcemia asociada a malignidad se sitúan en una estrecha banda horizontal de calcio alto y PTH-c baja , mientras que los casos debidos al resto de causas hipercalcemiantes , se agrupan en una pequeña zona de calcios ligeramente altos y PTH-c baja o normal .

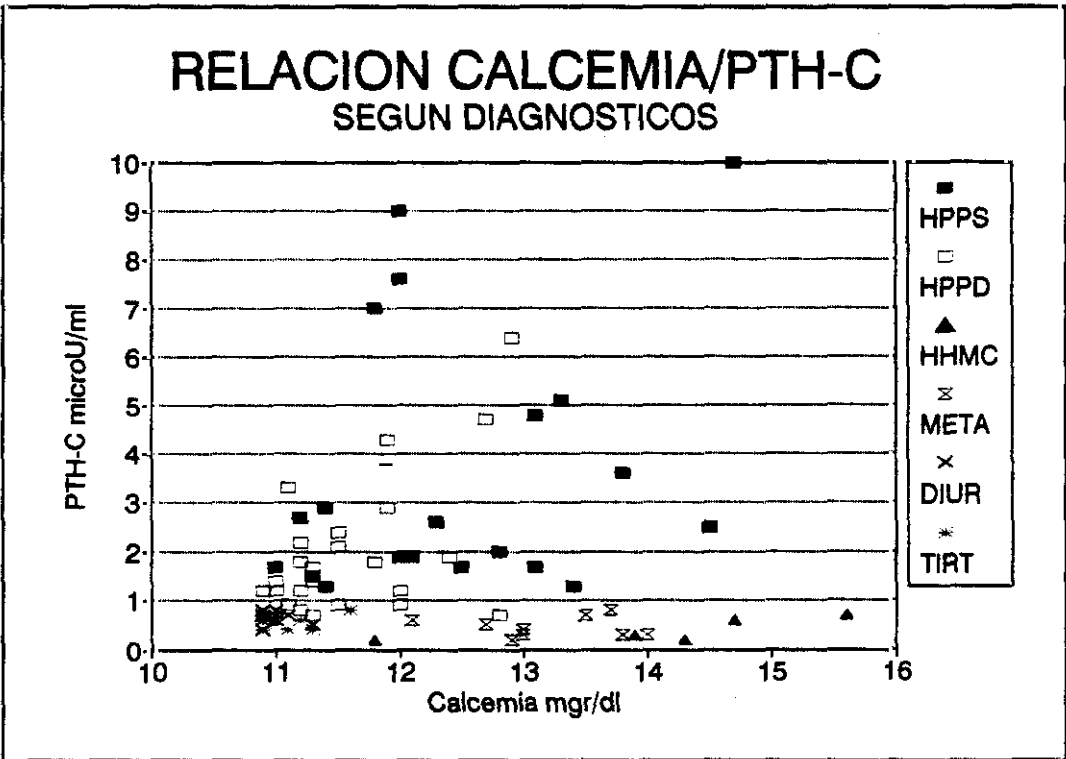


Gráfico 4.16. Relación calcemia / PTH-c.

RESULTADOS .

4.1.20. ACLARAMIENTO DE CREATININA .

Los valores más bajos se obtuvieron en las hipercalcemias asociadas a malignidad ($p < 0,01$) . Como en el resto de variables bioquímicas no se han incluido en esta valoración , los casos con franca insuficiencia renal (Tabla 4.32 y gráfico 4.17).

TABLA 4.32. Aclaramiento de creatinina en causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	85,6	3,6	15,6	18	119	66	TUMOR	
HPPD	95,5	9,1	40,8	20	197	56		
HHMC	74	4,1	9,1	5	85	64	HPPS	
META	64,5	3,5	10	8	84	56	RESTO	
DIUR	81,9	2,9	7,8	7	96	71	TUMOR	
INTD	86	0	0	2	86	86		
TIRT	92,8	6,6	17,6	7	123	69,7		

RESULTADOS .

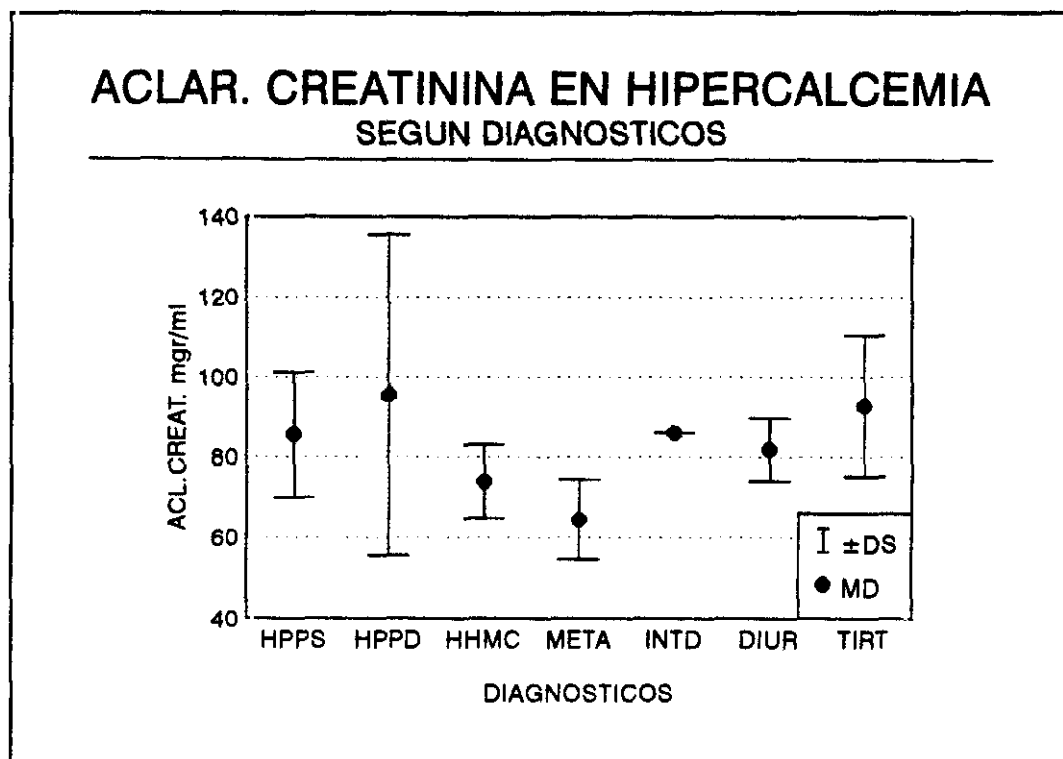


Gráfico 4.17. Aclaramiento de creatinina en hipercalcemia.

4.1.21. CLORO SÉRICO .

Los niveles mayores se obtuvieron en el hiperparatiroidismo primario y en la hipercalcemia por tirotoxicosis (Tabla 4.33 y gráfico 4.18) . Existió diferencia significativa con $p < 0,01$, entre los niveles séricos observados en el HPP y los encontrados en las hipercalcemias malignas y en el resto de causas de hipercalcemia . La sensibilidad y especificidad , en el diagnóstico del HPP frente al resto de hipercalcemias , fueron de 88,8 % y 72,4 % respectivamente (Tabla 4.34).

RESULTADOS .

TABLA 4.33. Cloro sérico según causa de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	109	0,7	3,1	18	115	105	TUMOR	
HPPD	108,3	0,6	2,9	20	115	105	RESTO	
HHMC	97,4	2,2	4,9	5	102	90	HPPS	RESTO
META	92	0,9	2,7	8	98	90		
DIUR	94,1	1	2,6	7	98	90	HPPS	TUMOR
INTD	91,5	0,5	0,7	2	92	91		
TIRT	105,1	0,5	1,4	7	107	103		

TABLA 4.34. Sensibilidad y especificidad del cloro sérico en el HPP.

Sensibilidad = 88,8	Tasa falsos - = 11,1
Especificidad = 72,4	Tasa falsos + = 27,5
Valor predict+ = 66,6	
Valor predict- = 91,3	

RESULTADOS .

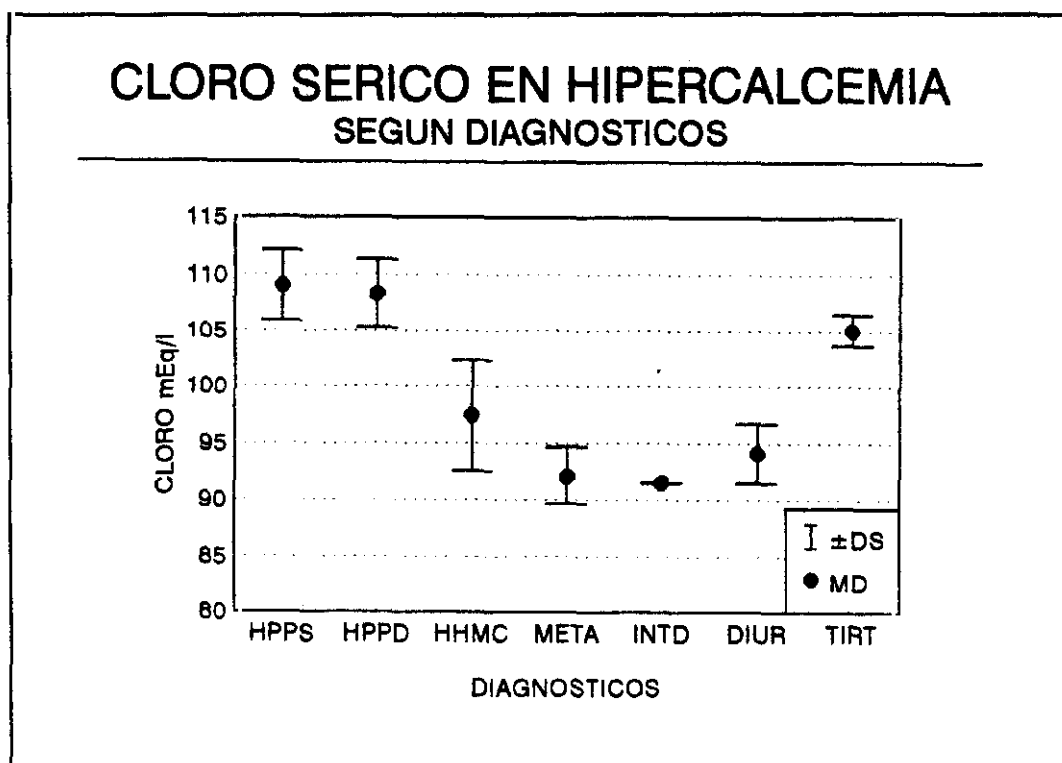


Gráfico 4.18. Cloro sérico en hipercalcemia.

4.1.22. ALBÚMINA SÉRICA .

Niveles en límites bajos de la normalidad se obtuvieron en las hipercalcemias asociadas a malignidad (Tabla 4.35 y gráfico 4.19) , resultando significativa la diferencia con las hipercalcemias por HPP y con el resto de causas de hipercalcemia ($p < 0,01$) . La sensibilidad y especificidad de la medida de albúmina , para el diagnóstico de las hipercalcemias no paratiroides , fueron de 13,8 y 100 % respectivamente (Tabla 4.36).

RESULTADOS .

TABLA 4.35. Albúmina sérica según causa de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	3,8	0,1	0,4	18	4,6	3,2	TUMOR	
HPPD	3,8	0,06	0,3	20	4,4	3,2		
HHMC	3	0,2	0,4	5	3,6	2,6	HPPS	
META	3,2	0,1	0,4	8	4	2,8	RESTO	
DIUR	3,7	0,1	0,2	7	4,1	3,5	TUMOR	
INTD	3,8	0,3	0,4	2	4,1	3,5		
TIRT	3,9	0,1	0,2	7	4,3	3,6		

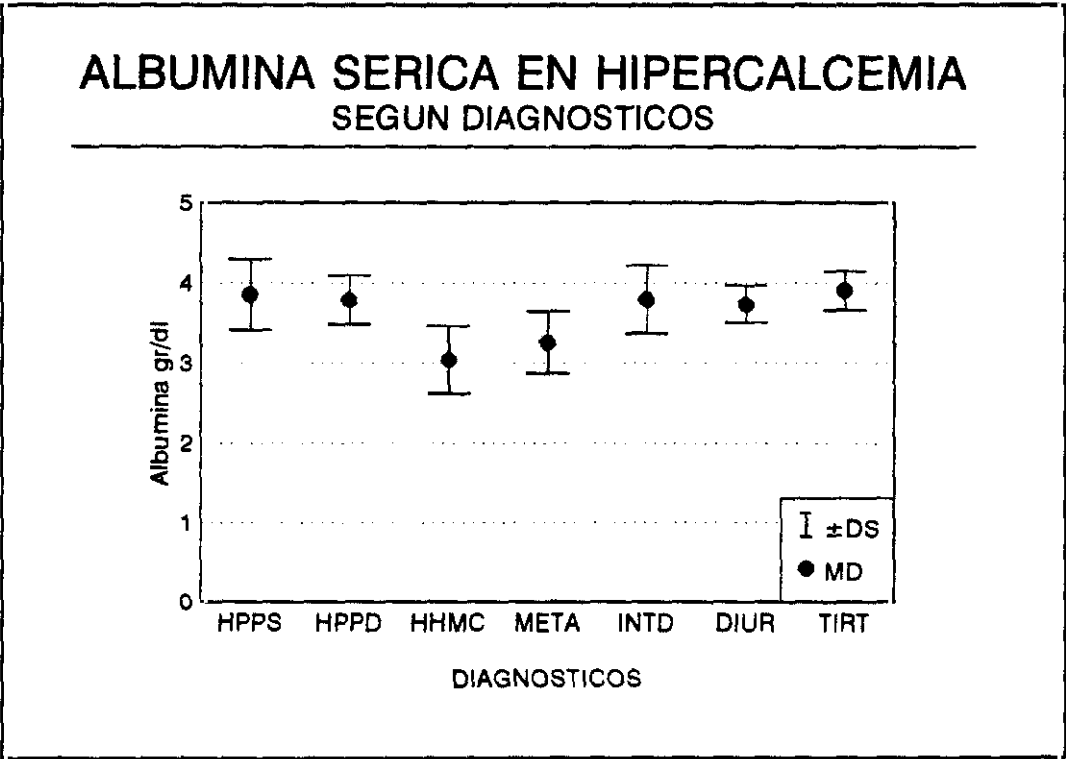


Gráfico 4.19. Albúmina sérica en hipercalcemia.

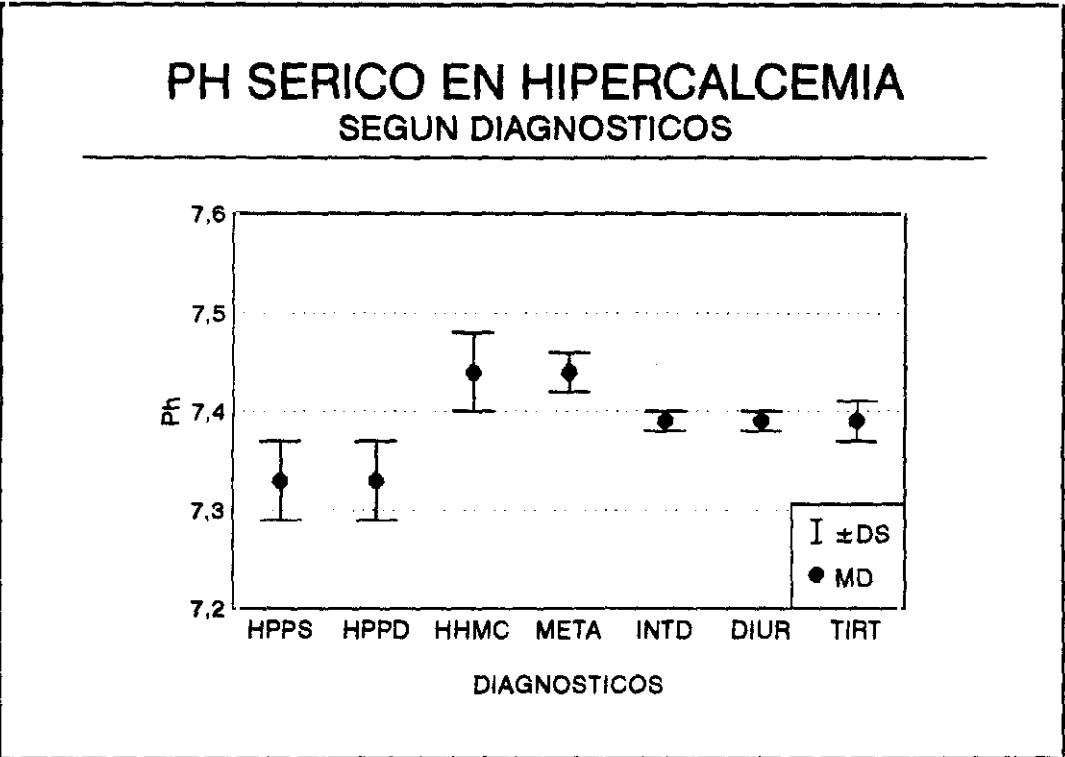
RESULTADOS .

TABLA 4.36. Sensib. y espec. de la albúmina en las hipercalcemias no HPP.

Sensibilidad = 13,8
Especificidad = 100

Tasa falsos - = 86,2
Tasa falsos + = 0

Valor predict+ = 100
Valor predict- = 41,8



RESULTADOS .

4.1.23. PH SÉRICO .

Se encontraron diferencias significativas en los valores del ph , entre las hipercalcemias asociadas a malignidad y los encontrados en el HPP y en el resto de causas de hipercalcemia ($p < 0,01$) (Tabla 4.37 y gráfico 4.20) . La sensibilidad y especificidad de la determinación del ph , en el diagnóstico diferencial del HPP , frente a otras hipercalcemias , fueron de 50 y 96,5 % respectivamente (Tabla 4.38) .

TABLA 4.37. ph en diversas causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	7,33	0,01	0,04	18	7,4	7,26	TUMOR	
HPPD	7,33	0,01	0,04	20	7,4	7,23	RESTO	
HHMC	7,44	0,01	0,04	5	7,51	7,4	HPPS	
META	7,44	0,01	0,02	8	7,49	7,4	RESTO	
DIUR	7,39	0	0,01	7	7,4	7,38	HPPS	
INTD	7,39	0,01	0,01	2	7,4	7,38	TUMOR	
TIRT	7,39	0	0,02	7	7,4	7,34		

RESULTADOS .

TABLA 4.38. Sensibilidad y especificidad del ph sérico , en el HPP.

Sensibilidad = 50	Tasa falsos - = 50
Especificidad = 96,5	Tasa falsos + = 3,4
Valor predict+ = 90	
Valor predict- = 75,6	

4.1.24. BICARBONATO SÉRICO .

El valor medio más bajo ($20,5 \pm 0,7$) fue el encontrado en el hiperparatiroidismo primario , siendo significativas las diferencias halladas entre el grupo de hiperparatiroidismos primarios , las hipercalcemias asociadas a malignidad y el resto de causas de hipercalcemia . La sensibilidad y especificidad de la medida del bicarbonato sérico , en el diagnóstico del HPP , comparado con el resto de hipercalcemias , fueron de 61,1 y 100 % respectivamente (Tabla 4.40).

RESULTADOS .

TABLA 4.39. Bicarbonato sérico en diversas causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	20,5	0,7	3	18	25	11,3	TUMOR	
HPPD	23	0,5	2,3	20	26	28,2	RESTO	
HHMC	27,7	1,9	4,3	5	35	24	HPPS	
META	28,7	0,3	1	8	31	28,1	RESTO	
DIUR	26,6	0,2	0,7	7	28,1	26,1	HPPS	
INTD	24,5	0,5	0,7	2	25,3	23,9	TUMOR	
TIRT	26,5	0,2	0,5	7	27	25,9		

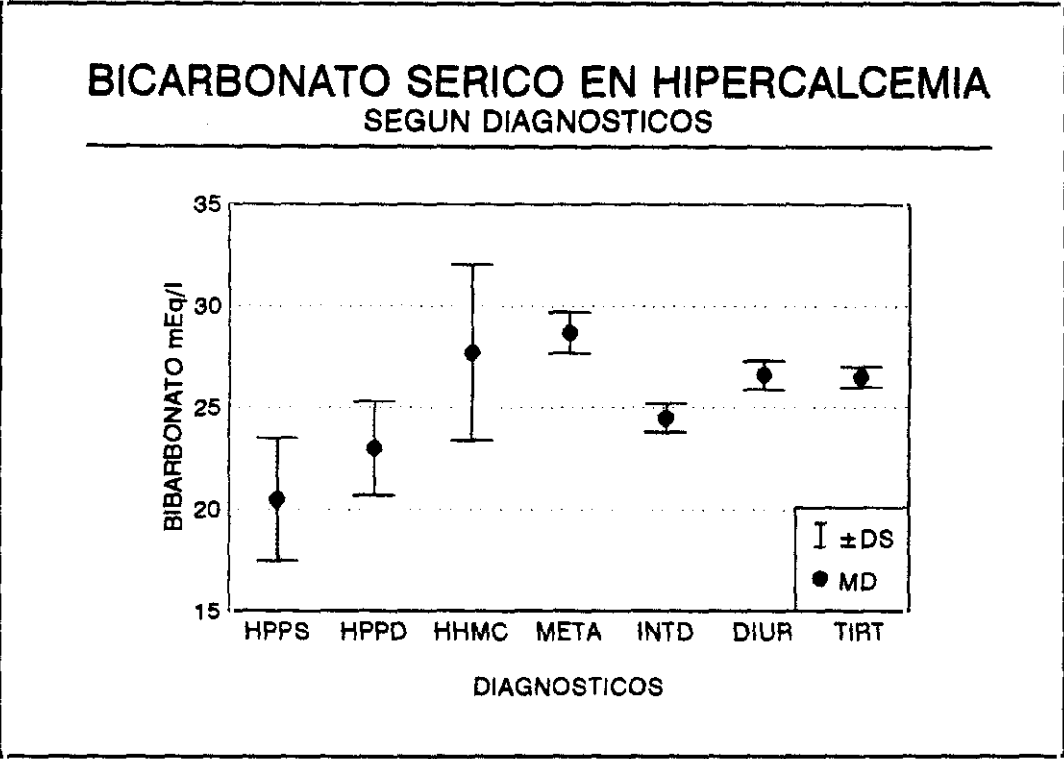


Gráfico 4.21. Bicarbonato sérico en hipercalcemia.

RESULTADOS .

TABLA 4.40. Sensibilidad y especificidad del bicarbonato en el HPP .

Sensibilidad = 61,1	Tasa falsos - = 38,8
Especificidad = 100	Tasa falsos + = 0
Valor predict+ = 100	
Valor predict- = 80,5	

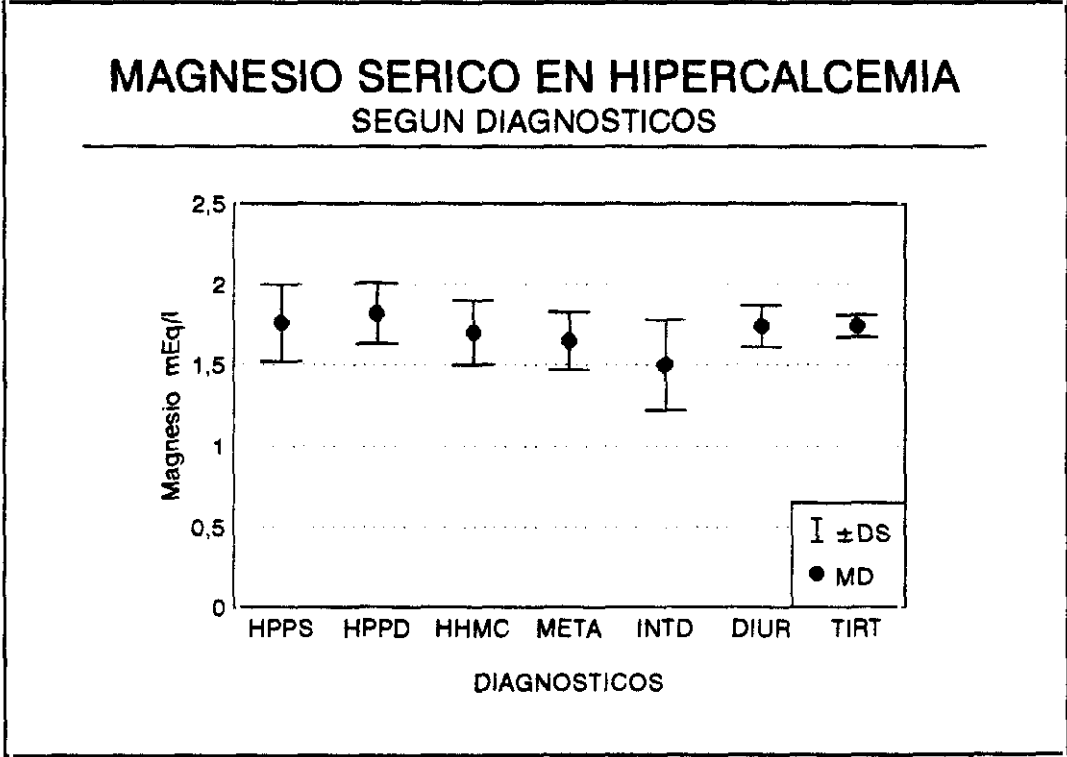


Gráfico 4.22. Magnesio sérico en hipercalcemia.

RESULTADOS .

4.1.25. MAGNESIO SÉRICO .

Los niveles de magnesio no presentaron diferencias significativas , entre las diversas enfermedades estudiadas (tabla 4.41 y gráfico 4.22).

TABLA 4.41. Magnesio sérico en diversas causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	1,7	0,05	0,2	18	2,3	1,3		
HPPD	1,8	0,04	0,2	20	2,1	1,4		
HHMC	1,7	0,1	0,2	5	1,9	1,4		
META	1,6	0,06	0,2	8	1,9	1,4		
DIUR	1,7	0,05	0,1	7	1,9	1,6		
INTD	1,5	0,2	0,3	2	1,7	1,3		
TIRT	1,7	0,02	0,07	7	1,8	1,6		

4.1.26. FOSFATASA ALCALINA SÉRICA .

El valor medio más elevado ($336 \pm 44,3$) fue el hallado en la hipercalcemia por metástasis óseas (Tabla 4.42 y gráfico 4.23) . La FAL , en el conjunto de causas tumorales fue significativamente mayor que la encontrada en el HPP y en el resto de causas de hipercalcemia ($p < 0,01$) .

RESULTADOS .

TABLA 4.42. FAL en diversas causas de hipercalcemia.

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	143	17,4	74,1	18	350	59	TUMOR	
HPPD	144	27	120	20	633	55		
HHMC	176	35,8	80,1	5	301	96	HPPS	
META	336	44,3	125	8	588	192	RESTO	
DIUR	105	5,5	14,6	7	121	88	TUMOR	
INTD	126	3	4,2	2	129	123		
TIRT	135	14,9	39,6	7	210	81		

FOSF. ALCALINA SERICA EN HIPERCALCEMIA SEGUN DIAGNOSTICOS

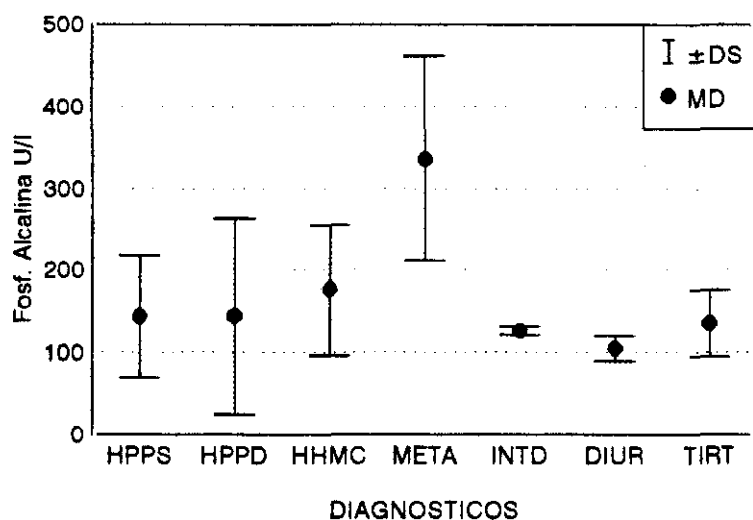


Gráfico 4.23. Fosfatasa alcalina sérica en hipercalcemia.

RESULTADOS .

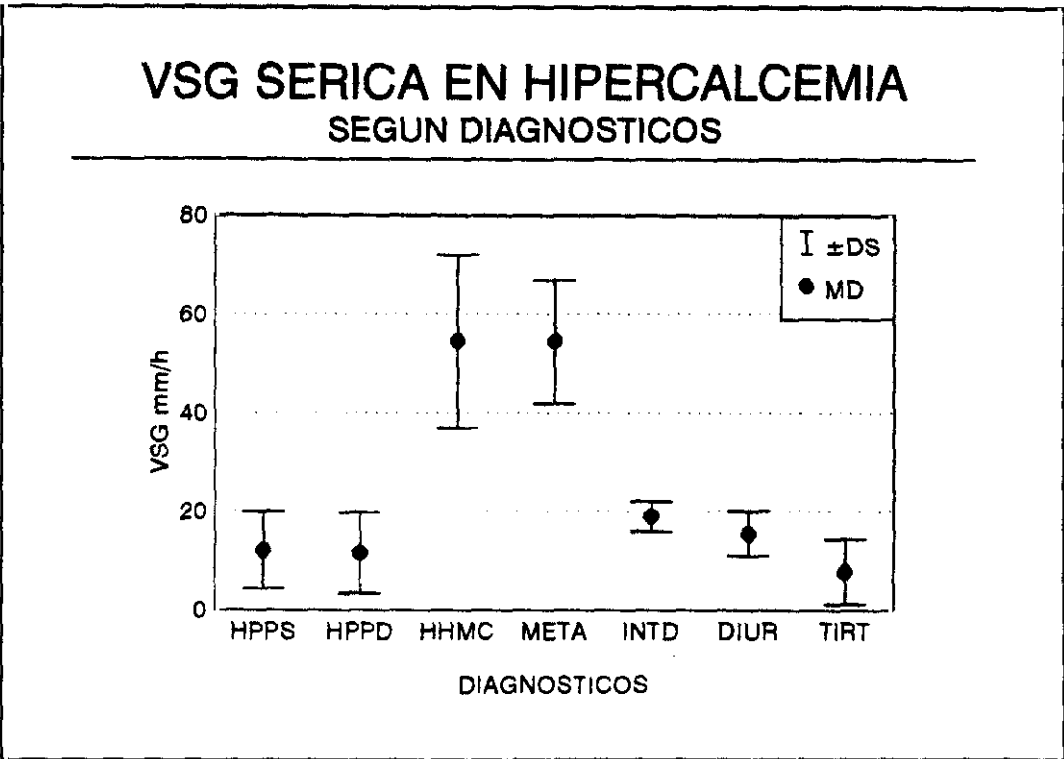


Gráfico 4.24. V.S.G. sérica en hipercalcemia.

4.1.27. VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR .

Los valores mas elevados de VSG fueron los obtenidos en las hipercalcemias asociadas a las enfermedades malignas (Tabla 4.43 y gráfico 4.24), siendo significativa la diferencia con la VSG encontrada en las hipercalcemias benignas ($p < 0,01$). La sensibilidad y especificidad de la VSG , en el diagnóstico de las hipercalcemias no paratiroides fueron de 51,7 y 77,7 % respectivamente (Tabla 4.44).

RESULTADOS .

TABLA 4.43. VSG en diversas causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	12,1	1,8	7,8	18	25	2	TUMOR	
HPPD	11,5	1,8	8,2	20	24	1		
HHMC	54,4	7,8	17,5	5	78	34	HPPS	
META	54,3	4,4	12,5	8	78	39	RESTO	
DIUR	15,5	1,7	4,5	7	21	10	TUMOR	
INTD	19	2	2,8	2	21	17		
TIRT	7,8	2,5	6,6	7	18	2		

TABLA 4.44. Sensib. y espec. de la VSG en las hipercalcemias no HPP.

Sensibilidad = 51,7	Tasa falsos - = 48,2
Especificidad = 77,7	Tasa falsos + = 22,2
Valor predict+ = 78,9	
Valor predict- = 50	

RESULTADOS .

4.1.28. VALOR HEMATÓCRITO .

Los valores más bajos de hematócrito correspondieron a los encontrados en las causas malignas de hipercalcemia (Tabla 4.45 y gráfico 4.25) , siendo significativa la diferencia , con respecto a las causas benignas . Anemia se presentó en el 9,5 % de los HPP de certeza , frente al 50 % en las causas malignas de hipercalcemia ($p < 0,01$) .

TABLA 4.45. Hematócrito en diversas causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	41,6	0,4	1,6	18	44,5	39	TUMOR	
HPPD	43,3	0,6	2,7	20	49	37	RESTO	
HHMC	38,6	1,6	3,6	5	42	33	HPPS	
META	38,6	0,9	2,5	8	41	33	RESTO	
DIUR	44,2	1,4	3,8	7	52	40	HPPS	
INTD	45,5	0,5	0,7	2	46	45	TUMOR	
TIRT	44,2	0,4	1,1	7	46	42,7		

RESULTADOS .

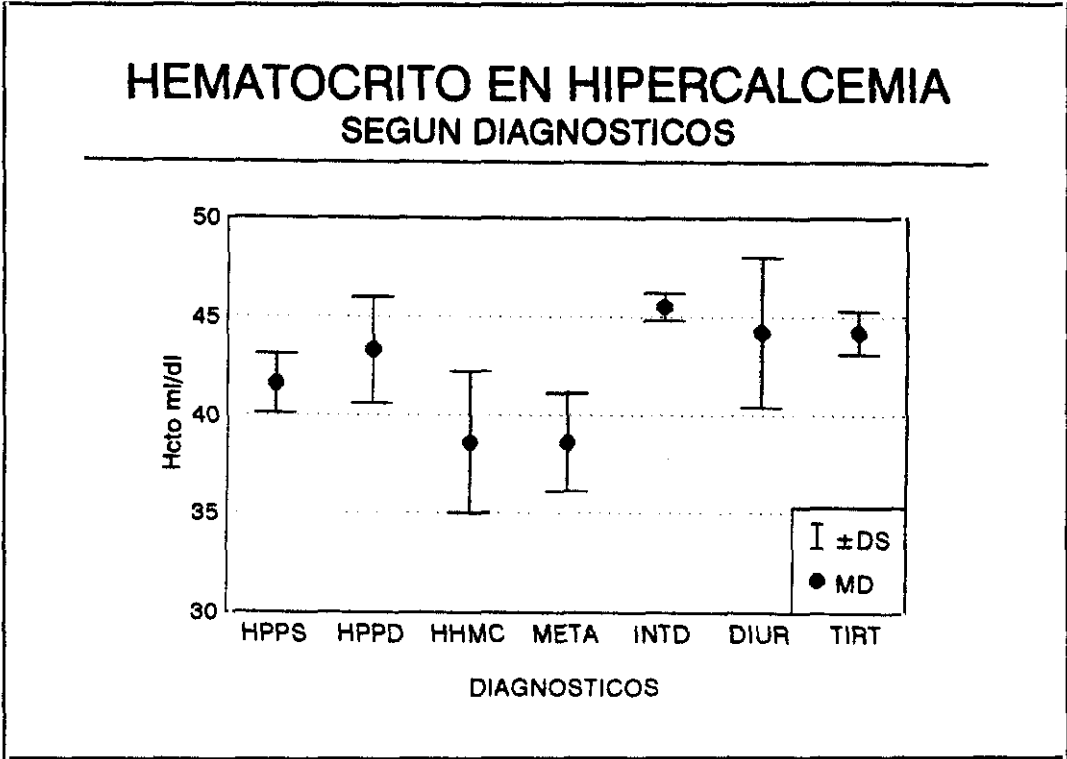


Gráfico 4.25. Hematocrito en hipercalcemia.

4.1.29. CALCIO IÓNICO .

Los valores más elevados de calcio iónico correspondieron a los observados en las hipercalcemias malignas , especialmente en la hipercalcemia humoral de la malignidad (Tabla 4.46 y gráfico 4.26) . La diferencia entre el calcio iónico en las causas malignas y benignas , resultó significativo con $p < 0,01$.

RESULTADOS .

TABLA 4.46. Calcio iónico en diversas causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	5,3	0,1	0,5	18	6,6	4,1	TUMOR	RESTO
HPPD	5,1	0,1	0,3	20	5,8	4,7		
HHMC	6,5	0,2	0,5	5	7,1	5,8	HPPS	RESTO
META	5,9	0,1	0,4	8	6,7	5,4		
DIUR	4,8	0,05	0,1	7	5	4,7	HPPS	TUMOR
INTD	5	0,1	0,1	2	5,1	4,9		
TIRT	4,8	0,07	0,18	7	5,2	4,6		

CALCIO IONICO EN HIPERCALCEMIA
SEGUN DIAGNOSTICOS

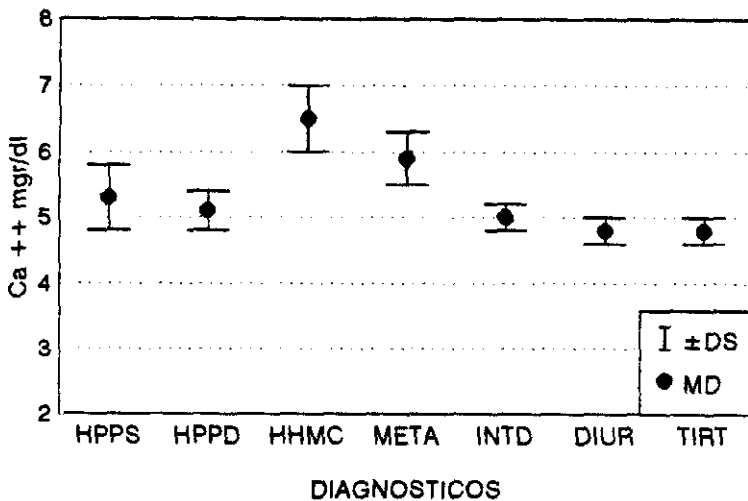


Gráfico 4.26. Calcio iónico en hipercalcemia.

RESULTADOS .

4.1.30. ÍNDICE CLORO / FÓSFORO .

El índice cloro/fósforo más elevado se obtuvo en el hiperparatiroidismo primario , seguido del valor obtenido en la hipercalcemia humoral de la malignidad (Tabla 4.47 y gráfico 4.27) . La diferencia entre los valores del índice en el HPP y en el resto de causas de hipercalcemia , resultó significativa con $p < 0,01$.

La sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del HPP , comparado con el resto de hipercalcemias , fueron de 94,4 y 82,7 % respectivamente (Tabla 4.48).

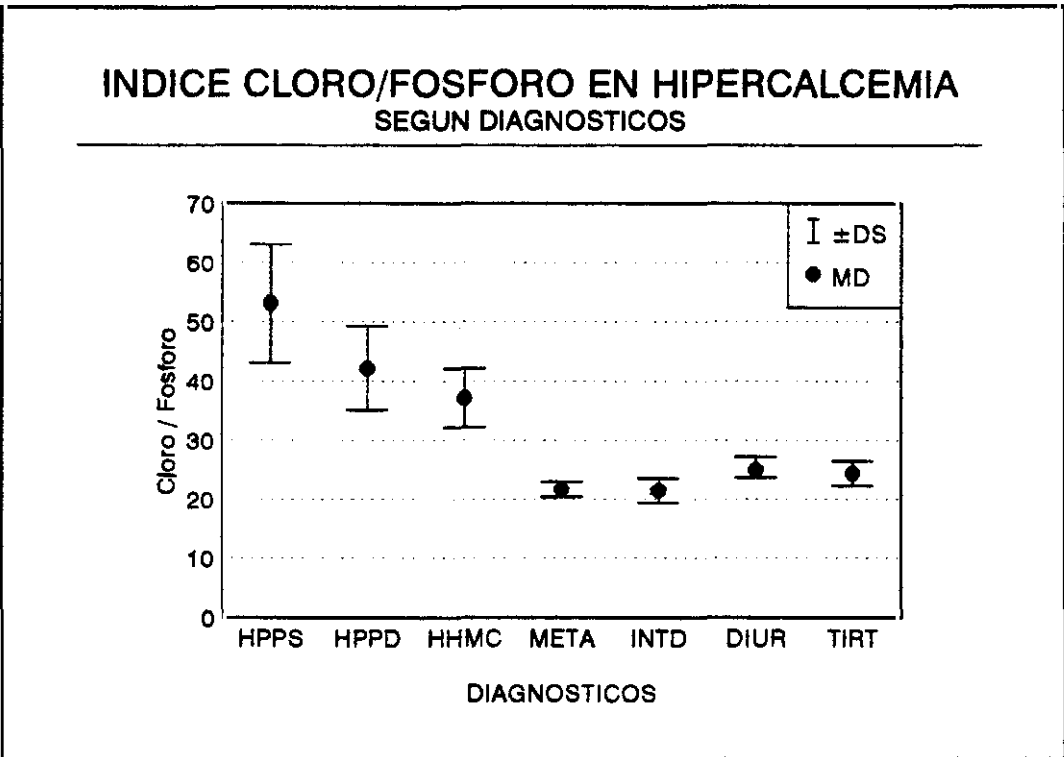


Gráfico 4.27. Índice Cloro / Fósforo en hipercalcemia.

RESULTADOS .

TABLA 4.47. CI/P en diversas causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	53,1	2,3	10	18	83	41	TUMOR	
HPPD	42,2	1,5	7,1	20	63	36	RESTO	
HHMC	37,2	2,2	5	5	44	32	HPPS	
META	21,7	0,5	1,3	8	24	20		
DIUR	25	0,9	2,3	7	28	21	HPPS	
INTD	21,5	1,5	2,1	2	23	20		
TIRT	24,4	0,8	2,1	7	27	21		

TABLA 4.48. Sensibilidad y especificidad de CI/P en el HPP .

Sensibilidad = 94,4	Tasa falsos - = 5,5
Especificidad = 82,7	Tasa falsos + = 17,2
Valor predict+ = 77,2	
Valor predict- = 96	

4.1.31. AMPC URINARIO TOTAL .

Los valores más elevados se obtuvieron en la hipercalcemia humoral de la malignidad y en el hiperparatiroidismo primario (Tabla 4.49 y gráfico 4.28) . Los valores obtenidos en el HPP fueron significativamente mayores , a los encontrados en el conjunto de las hipercalcemias malignas ($p < 0,05$) y en el resto de causas de hipercalcemia ($p < 0,01$) .

RESULTADOS .

TABLA 4.49. AMPc urinario en diversas causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	5,8	0,4	1,8	18	9,3	3,2	RESTO	TUMOR
HPPD	5,5	0,4	1,7	20	9,8	3,2		
HHMC	6,5	0,8	1,8	5	8,9	4,6	RESTO	HPPS
META	3,7	0,1	0,5	8	4,7	3,1		
DIUR	3,3	0,3	0,8	7	4,3	2,4	HPPS	TUMOR
INTD	2,9	0,6	0,9	2	3,5	2,2		
TIRT	2,7	0,2	0,6	7	3,6	1,8		

AMPc URINARIO TOTAL EN HIPERCALCEMIA
SEGUN DIAGNOSTICOS

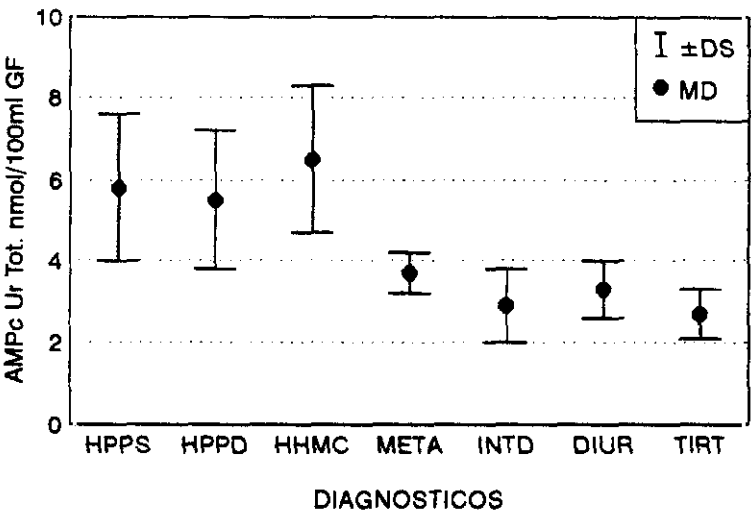


Gráfico 4.28. AMPc Urinario Total en hipercalcemia.

RESULTADOS .

4.1.32. AMPC NEFROGÉNICO .

Los valores más elevados se obtuvieron en la hipercalcemia humoral de la malignidad y en el hiperparatiroidismo primario (Tabla 4.50 y gráfico 4.29). Los valores obtenidos en el HPP fueron significativamente mayores , a los encontrados en la hipercalcemia de las enfermedades malignas ($p < 0,05$) y en el resto de causas de hipercalcemia ($p < 0,01$) . Dentro de las hipercalcemias asociadas a malignidad , se obtuvo diferencia significativa entre los valores de la HHM y la HOL ($p < 0,05$).

La sensibilidad y especificidad de la determinación de AMPc nefrogénico en el diagnóstico del HPP , frente a otras causas de hipercalcemia , fueron de 88,9 y 75, % respectivamente (Tabla 4.51).

TABLA 4.50. AMPc nefrogénico en diversas causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	4,5	0,4	1,7	18	8,4	2,2	RESTO	TUMOR
HPPD	4	0,3	1,5	20	7,7	1,9		
HHMC	5,3	0,9	1,9	5	7,6	3,2	RESTO	HPPS
META	2,1	0,1	0,5	8	2,9	1,5		
DIUR	1,6	0,3	0,8	7	2,7	0,5	HPPS	
INTD	1,2	0,6	0,8	2	1,8	0,6	TUMOR	
TIRT	1,1	0,2	0,6	7	2	0,1		

RESULTADOS .

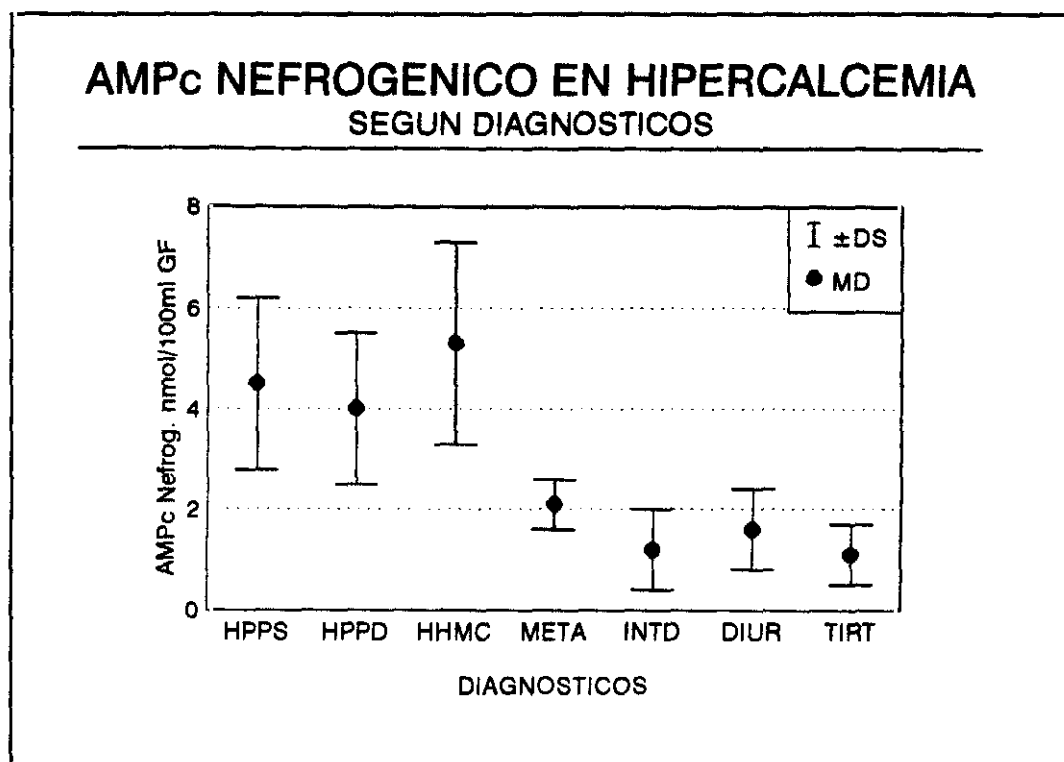


Gráfico 4.29. AMPc nefrogénico en hipercalcemia.

TABLA 4.51 Sensibilidad y especificidad del AMPc N en el diagn. del HPP.

Sensibilidad = 88,9	Tasa falsos - = 11,1
Especificidad = 75,8	Tasa falsos + = 24,1
Valor predict+ = 69,5	
Valor predict- = 91,6	

RESULTADOS .

4.1.33. REABSORCIÓN TUBULAR DE FOSFATO .

Los valores inferiores fueron los hallados en el hiperparatiroidismo primario y en la hipercalcemia humoral de la malignidad (Tabla 4.52 y gráfico 4.30) . Los valores encontrados en el HPP , resultaron significativamente menores ($p < 0,01$) a los correspondientes en el resto de hipercalcemias .

TABLA 4.52. RTP en varias causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	66,3	1,8	7,6	18	81	45	TUMOR	
HPPD	70,8	3,1	13,8	20	86	30	RESTO	
HHMC	72,9	3,2	7,2	5	78	61	HPPS	
META	88,8	1,3	3,7	8	92	81	RESTO	
DIUR	88,3	1,3	3,4	7	92	84	HPPS	
INTD	91,5	0,5	0,7	2	92	91	TUMOR	
TIRT	92,8	0,4	1,2	7	94	91		

RESULTADOS .

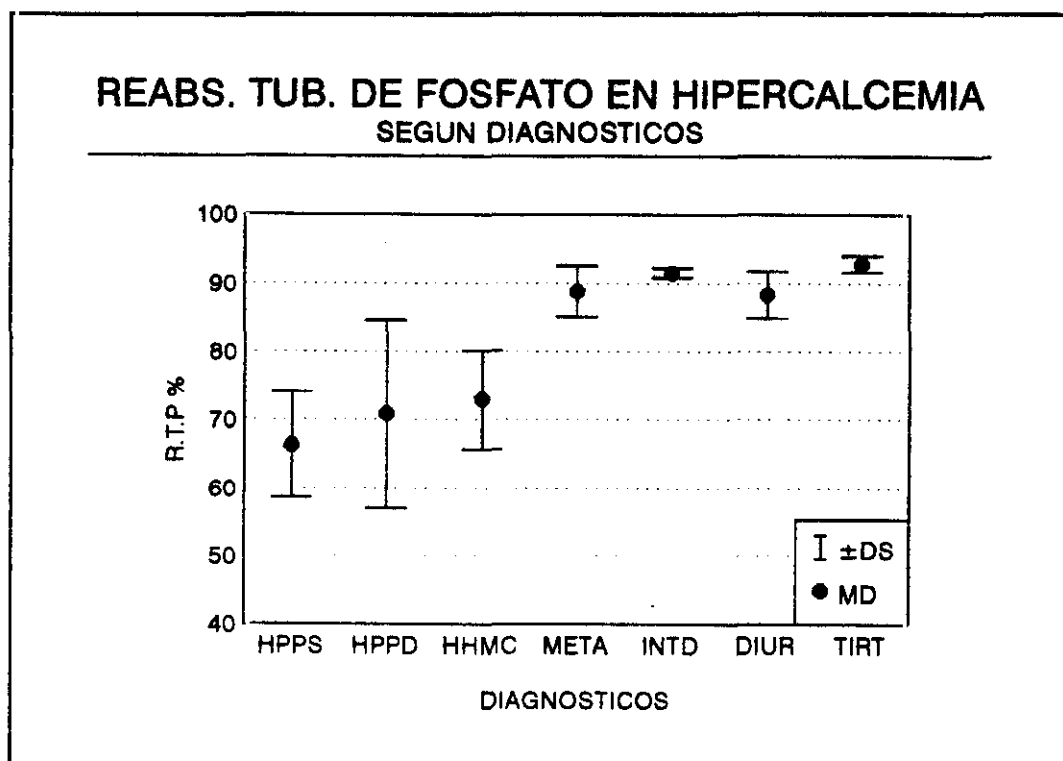


Gráfico 4.30. Reabsorción tubular de fosfato en hipercalcemia.

4.1.34. TmP / GFR .

Los valores más bajos de TmP / GFR se obtuvieron en el hiperparatiroidismo primario y en la hipercalcemia humoral de la malignidad . En las causas paratiroideas , se obtuvieron valores significativamente diferentes a los hallados en el resto de causas de hipercalcemia con $p < 0,01$ (Tabla 4.53 y gráfico 4.31). Dentro de las hipercalcemias asociadas a malignidad , se obtuvo diferencia significativa entre los TmP/GFR de la HHM y la HOL ($p < 0,05$).

La sensibilidad y especificidad de la medida de TmP/GFR en el diagnóstico del HPP , frente a otras hipercalcemias fueron de 94,4 y 82,7 % respectivamente.

RESULTADOS .

TABLA 4.53. TmP/GFR en diversas causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	1,4	0,1	0,2	18	1,9	1	TUMOR	RESTO
HPPD	1,8	0,1	0,5	20	2,7	0,7		
HHMC	1,8	0,1	0,3	5	2,1	1,4	HPPS	RESTO
META	4,3	0,1	0,4	8	4,9	3,5		
DIUR	3,7	0,2	0,5	7	4,4	3	HPPS	TUMOR
INTD	4,7	0,2	0,2	2	4,9	4,5		
TIRT	4,9	0,2	0,5	7	5,7	4,3		

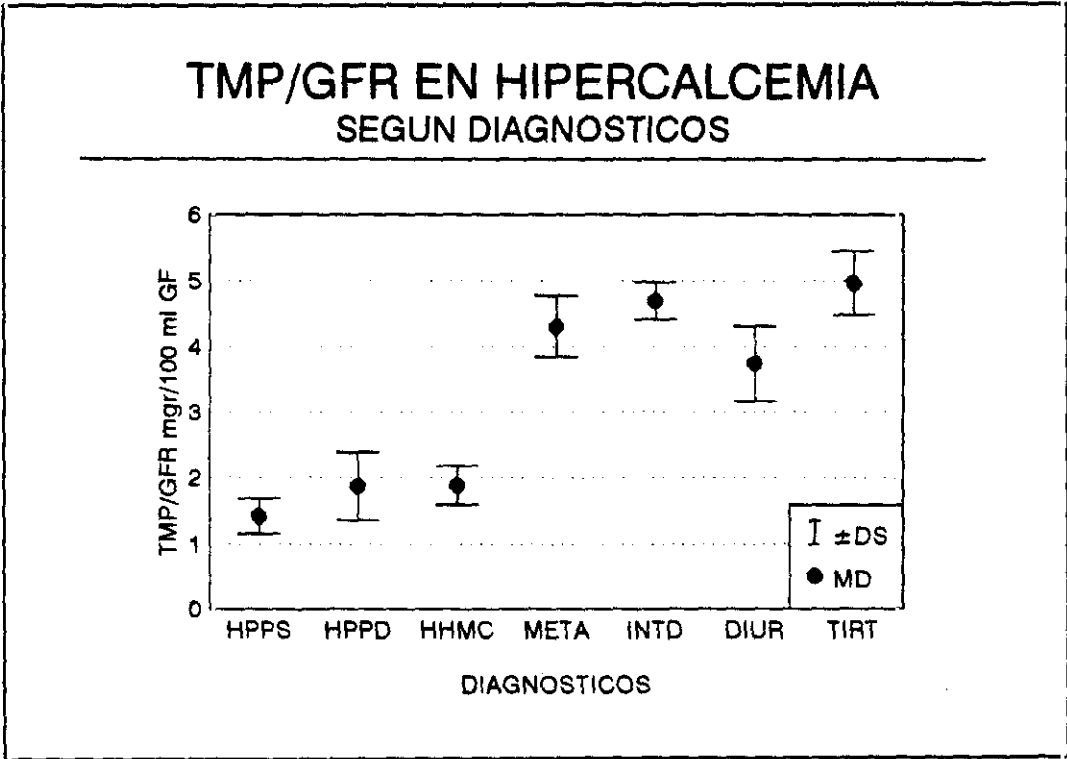


Gráfico 4.31. TmP/GFR en hipercalcemia.

RESULTADOS .

TABLA 4.54. Sensibilidad y especificidad del TmP/GFR en el diagn. del HPP.

Sensibilidad = 94,4	Tasa falsos - = 5,5
Especificidad = 82,7	Tasa falsos + = 17,2

Valor predict+ = 77,2
Valor predict- = 96

4.1.35. ÍNDICE DE EXCRECIÓN DE CALCIO .

Los valores inferiores se obtuvieron en la hipercalcemia asociada a la toma de diuréticos (Tabla 4.55 y gráfico 4.32) . Los valores del subgrupo de tomadores de diuréticos condicionan , el que resulte significativa la diferencia entre los grupos del HPP y los tumores , frente al resto de hipercalcemias .

RESULTADOS .

TABLA 4.55. IECa en diversas causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	< 0.01	< 0.05
HPPS	0,31	0,02	0,08	18	0,46	0,14	RESTO	
HPPD	0,24	0,01	0,07	20	0,44	0,12		
HHMC	0,31	0,03	0,07	5	0,44	0,27	RESTO	
META	0,38	0,04	0,13	8	0,68	0,24		
DIUR	0,17	0,02	0,07	7	0,3	0,1	TUMOR	HPPS
INTD	0,34	0,01	0,01	2	0,35	0,33		
TIRT	0,28	0,02	0,06	7	0,39	0,22		

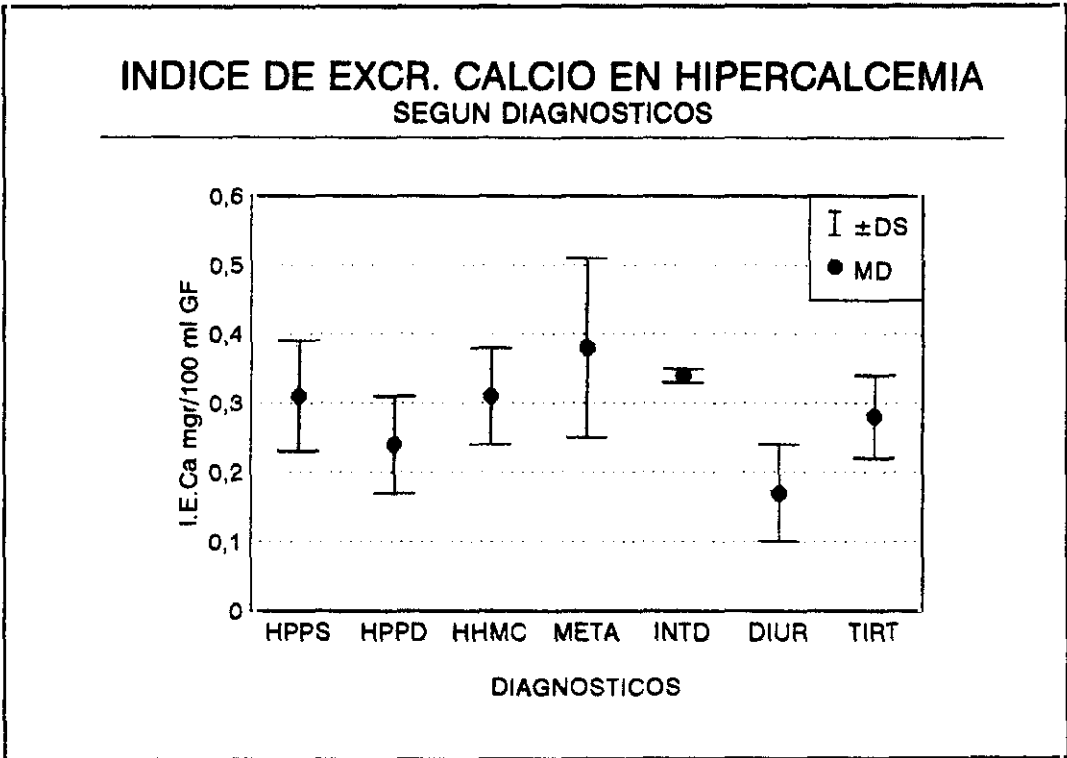


Gráfico 4.32. Índice de excreción de calcio en hipercalcemia.

RESULTADOS .

4.1.36. PRODUCTO CALCEMIA x FOSFOREMIA .

El valor más elevado del producto calcio x fósforo correspondió al obtenido en las hipercalcemias por metástasis óseas , y el más bajo , al obtenido en el hiperparatiroidismo primario (Tabla 4.56 y gráfico 4.33) . La diferencia entre grupos de hipercalcemia paratiroidea , tumoral y resto de causas resultó asimismo significativa .

TABLA 4.56. Ca x P en diversas causas de hipercalcemia .

Diagn	MD	E.S.	D.S.	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	25,6	1	4,3	18	33	14,8	TUMOR	
HPPD	30,4	1	4,4	20	37,9	20,9	RESTO	
HHMC	39,4	2,7	6,2	5	47	31,6	HPPS	RESTO
META	57,6	1,8	5,2	8	67,5	51		
DIUR	42,2	1,4	3,8	7	47	36,3	HPPS	TUMOR
INTD	48,7	3,1	4,4	2	51,9	45,6		
TIRT	47,6	1,9	5,1	7	54	42		

RESULTADOS .

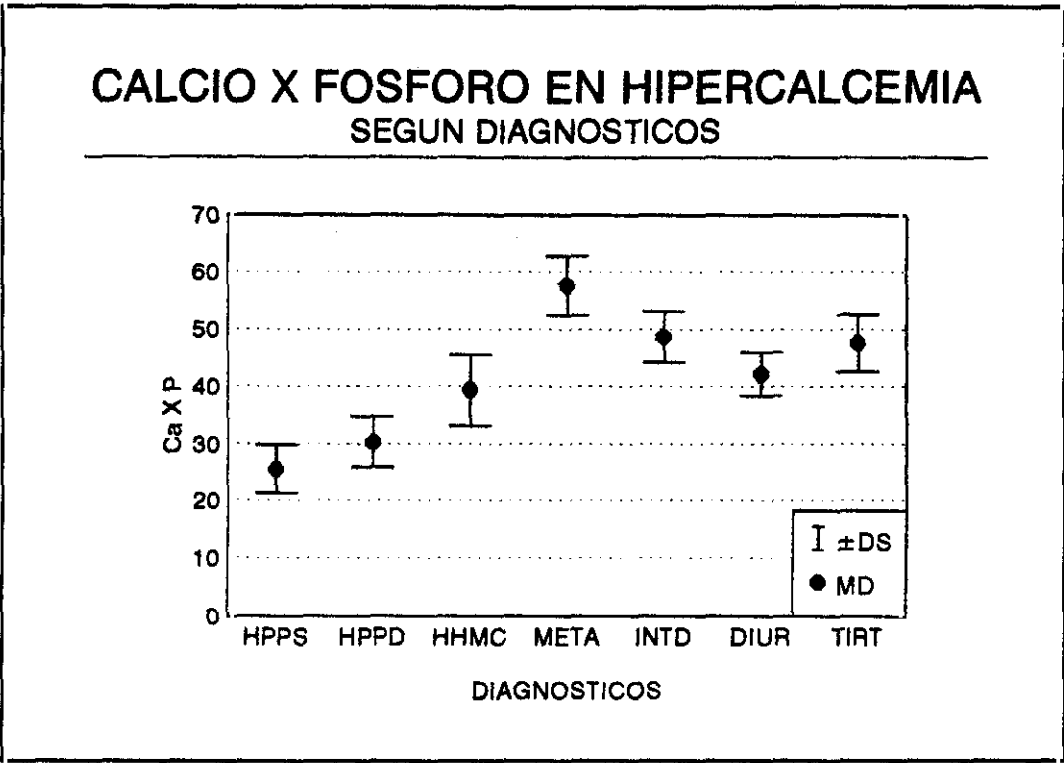


Gráfico 4.33. Calcio x fósforo en hipercalcemia.

4.1.37. DISCRIMINANTE I DE LAFFERTY .

En conjunto , discriminó correctamente el 60,7 % de los casos , asignándolos como causa paratiroidea o no paratiroidea . Por enfermedades , asignó como de causa paratiroidea al 89 % de los HPP y como hipercalcemia no paratiroidea al 100 % de las HOL , al 80 % de las HHM y al 16,6 % de las hipercalcemias por tirotoxicosis . No clasificó correctamente , ningún caso de hipercalcemia por tiacidas e intoxicación por vitamina D .

Con objeto de valorar la separación de los centroides , en los gráficos y tablas siguientes , se delimitó una estrecha banda de ± 2 unidades alrededor del punto de discriminación , de forma que los casos que quedaron en dicho campo se consideraron indeterminados .

RESULTADOS .

TABLA 4.57. Discriminante I de Lafferty .

	Hiperparatir.	Indeterminado	No Hiperpar.
HPPS	55,5	39	5,5
HPPD	55	45	0
HHMC	0	60	40
META	0	0	100
DIUR	0	100	0
INTD	0	100	0
TIRT	0	100	0

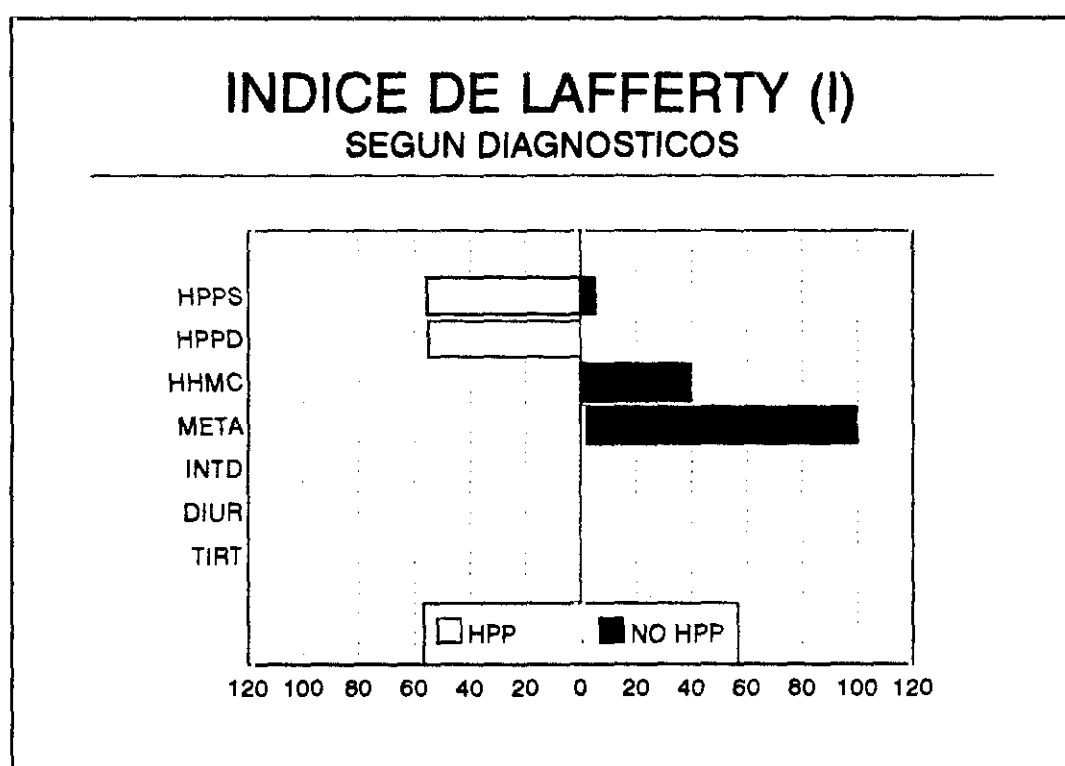


Gráfico 4.34. Índice I de Lafferty en hipercalcemia.

RESULTADOS .

4.1.38. DISCRIMINANTE II DE LAFFERTY .

Clasificó correctamente , como causa paratiroidea o no paratiroidea , el 87,1 % de los casos . Por diagnósticos individuales , asignó como causa paratiroidea al 100 % de los HPP , y como causa no paratiroidea al 100 % de las HHM , de las HOL y de las hipercalcemias por diuréticos e intoxicación por vitamina D . No clasificó correctamente , ningún caso de hipercalcemia por tirotoxicosis .

TABLA 4.58. Discriminante II de Lafferty .

	Hiperparatir.	Indeterminado	No Hiperpar.
HPPS	94,4	5,6	0
HPPD	100	0	0
HHMC	0	20	80
META	0	0	100
DIUR	0	29	71
INTD	0	0	100
TIRT	14	86	0

RESULTADOS .

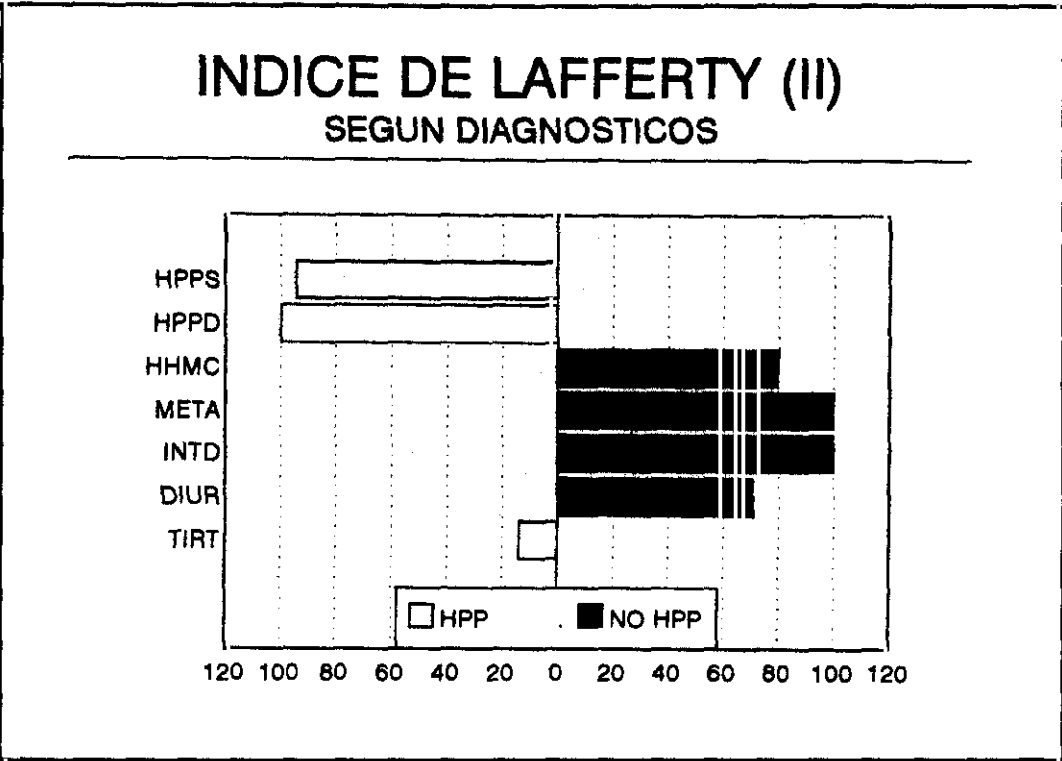


Gráfico 4.35. Índice II de Lafferty en hipercalcemia.

4.1.39. DISCRIMINANTE III DE LAFFERTY .

El tercer índice de Lafferty , obtuvo los mismos resultados que el que acabamos de describir . Clasificó correctamente , como causa paratiroidea o no paratiroidea el 87,1 % de los casos . Por diagnósticos individuales , asignó como causa paratiroidea al 100 % de los HPP , y como causa no paratiroidea al 100 % de las HHM , de las HOL y de las hipercalcemias por diuréticos e intoxicación por vitamina D . No clasificó correctamente , ningún caso de hipercalcemia por tirotoxicosis .

RESULTADOS .

TABLA 4.59. Discriminante III de Lafferty .

	Hiperparatir.	Indeterminado	No Hiperpar.
HPPS	100	0	0
HPPD	100	0	0
HHMC	0	0	100
META	0	0	100
DIUR	0	29	71
INTD	0	0	100
TIRT	14,2	85,7	0

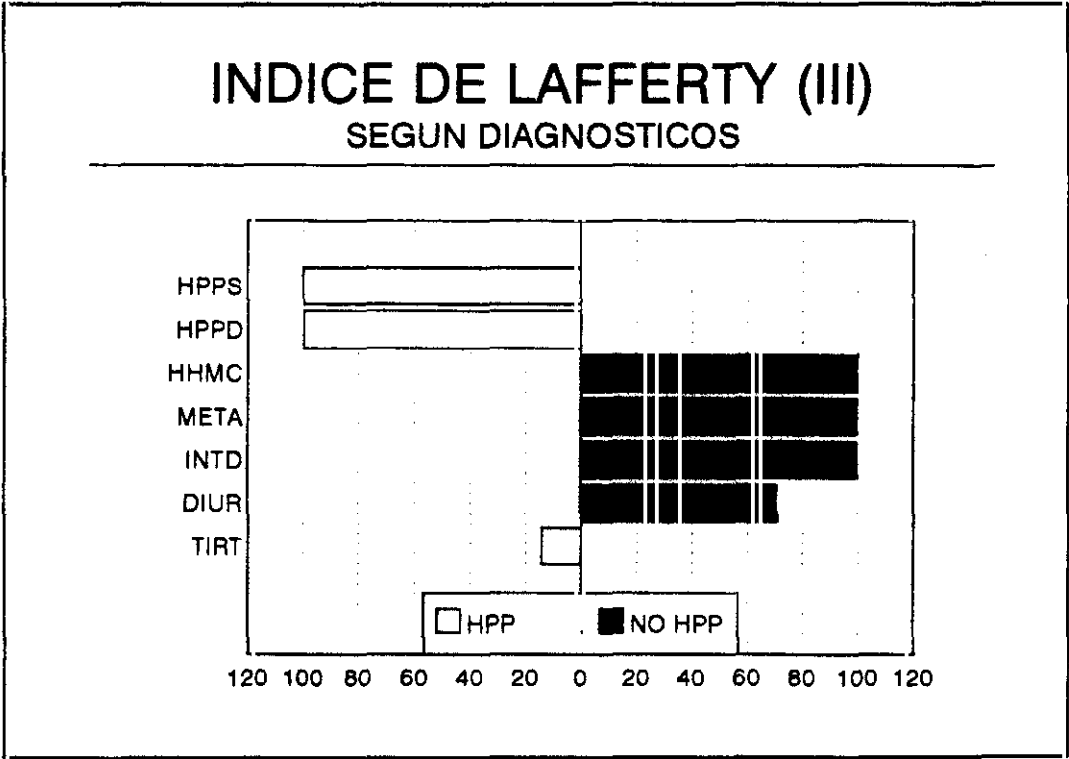


Gráfico 4.36. Índice III de Lafferty en hipercalcemia.

RESULTADOS .

4.1.40. DISCRIMINANTE DE WONG .

En nuestra experiencia , no es buen discriminante en su versión original, al asignar todos los casos a causas paratiroideas (Tabla 4.60 y gráfico 4.37). Por este motivo , nos planteamos mejorar su discriminación mediante el cambio del punto discriminante o mediante el cálculo de una nueva fórmula , adaptada a nuestros datos .

TABLA 4.60. Discriminante de Wong .

	Hiperparatir.	Indeterminado	No Hiperpar.
HPPS	100	0	0
HPPD	100	0	0
HHMC	100	0	0
META	100	0	0
DIUR	100	0	0
INTD	100	0	0
TIRT	100	0	0

RESULTADOS .

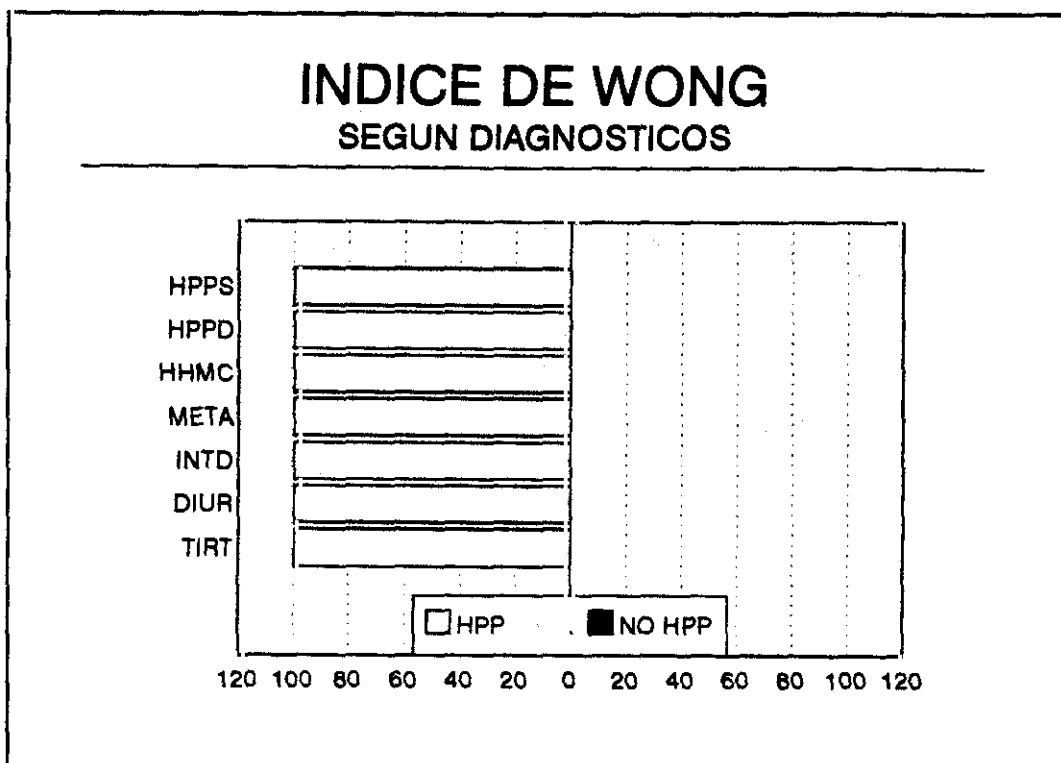


Gráfico 4.37. Índice de Wong en hipercalcemia.

1. CAMBIO DEL PUNTO DISCRIMINANTE .

Clasificados los casos de hipercalcemia en causas paratiroides (HPPS), tumorales (TUMOR) y otras (RESTO) y calculando el índice de Wong original, se obtuvieron los valores medios expresados en la Tabla 4.61 y en el gráfico 4.38 . Las diferencias entre los tres grupos resultaron significativas , con $p < 0,01$. Eligiendo - 6,2 como punto de discriminación , en lugar del 0 original, se asignaron correctamente el 92,1 % de los casos , como causa paratiroidea o no paratiroidea . Por diagnósticos se clasificaron correctamente , el 100 % de los HPP y el 100 % de las hipercalcemias tumorales , fallando en la asignación , las causas restantes . A pesar de esta discriminación , los centroides permanecen próximos al punto de discriminación .

RESULTADOS .

TABLA 4.61. Valores del discriminante de Wong original .

Diagn	MD	E.S	D.S	Tm	Max	Min	<0.01	<0.05
HPPS	-8,63	0,48	2,18	20	-6,3	-13	TUMOR	RESTO
TUMOR	-3,65	0,22	0,84	14	-2,0	-5,2	HPPS	RESTO
RESTO	-5,7	0,15	0,65	17	-4,5	-6,6	HPPS	TUMOR

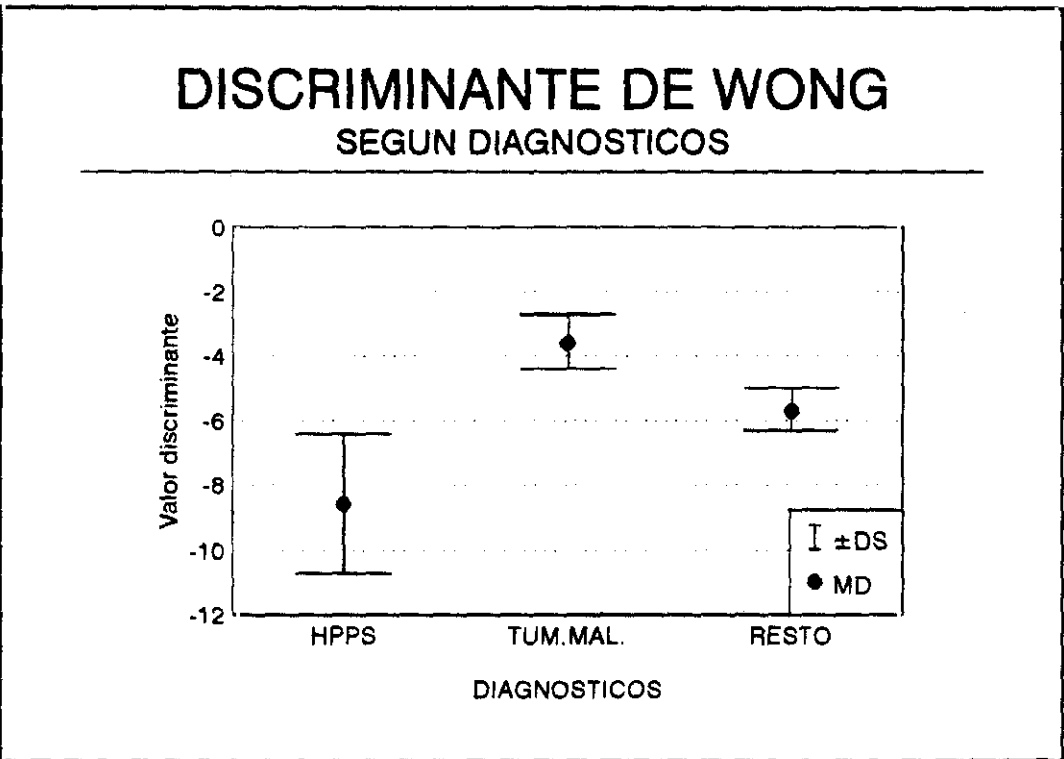


Gráfico 4.38. Valoración del discriminante original de Wong.

RESULTADOS .

2. NUEVA FÓRMULA DEL DISCRIMINANTE DE WONG .

Utilizando las cuatro variables del índice original , y mediante un análisis discriminante por proceso directo , se propone la siguiente fórmula :

$$W. \text{ mod} = 0,31327 \times Ca + 0,96106 \times PTH + 1,28386 \times Cl - 0,39561 \times FAL$$

Con esta fórmula , se clasifican correctamente el 87,5 % de nuestros casos. La nueva función discriminante sigue ofreciendo proximidad de los centroides (Histograma en el listado 1).

Listado 1. Análisis discriminante de Wong , modificado.

SPSS/PC+

----- DISCRIMINANT ANALYSIS -----
Modificación al discriminante de Wong

Number of Cases by Group

	Number of Cases		Label
	Unweighted	Weighted	
HPP	18	18.0	
No HPP	30	30.0	
Total	48	48.0	

Group means

	Calcio	Pth	Cloro	FAL
HPP	12.31111	8.60556	109.05556	143.44444
No HPP	12.17333	3.78333	93.66667	184.06667
Total	12.22500	5.59167	99.43750	168.83333

Group Standard Deviations

	Calcio	Pth	Cloro	FAL
HPP	.96216	22.68006	3.13373	74.17564
No HPP	1.40146	17.98471	17.01791	121.57499
Total	1.24550	19.77867	15.45743	107.26113

RESULTADOS .

4.1.41. DISCRIMINANTE DE LO CASCIO .

El discriminante de Lo Cascio clasificó correctamente el 92,1 % de nuestras hipercalcemias en la asignación como paratiroidea o no paratiroidea . Por diagnósticos individuales , clasificó como hipercalcemias paratiroideas al 100 % de los HPP y como no paratiroideas al 100 % de las hipercalcemias por hipertiroidismo , diuréticos e intoxicación por vitamina D . Respecto a las hipercalcemias tumorales , asignó correctamente el 88,8 % de las HOL y el 40 % de las HHM .

TABLA 4.62. Discriminante de Lo Cascio .

	Hiperparatir.	Indeterminado	No Hiperpar.
HPPS	100	0	0
HPPD	95	5	0
HHMC	20	40	40
META	0	0	88,8
DIUR	0	0	100
INTD	0	0	100
TIRT	14	0	86

RESULTADOS .

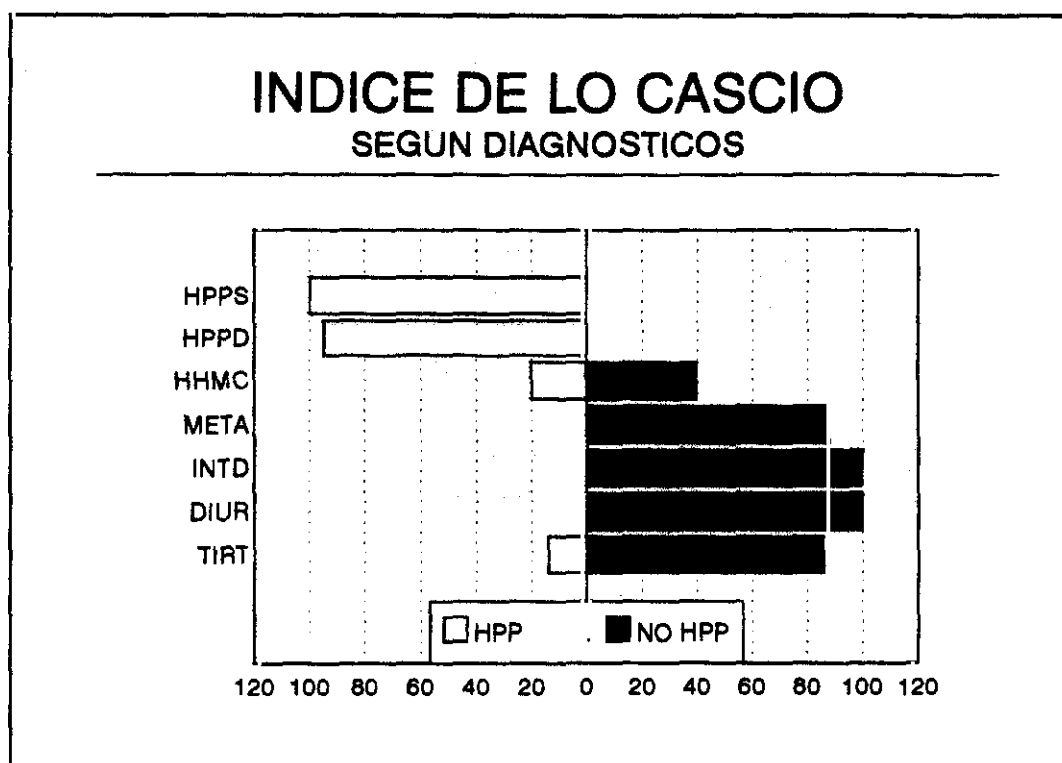


Gráfico 4.39. Índice de Lo Cascio en hipercalcemia.

4.1.42. DISCRIMINANTE DE FRASER-WATSON .

El discriminante de Fraser y Watson clasificó correctamente el 94,1 % de nuestros casos , en la asignación del origen paratiroideo o no paratiroideo de la hipercalcemia . Por diagnósticos individuales , clasificó como de causa paratiroidea al 100 % de los HPP . Como causa no paratiroidea , clasificó al 100% de las HOL y de las hipercalcemias por diuréticos e intoxicación por vitamina D . Por último , asignó como no paratiroideas al 85,7 % de las causadas por tirotoxicosis y al 60 % de las HHM (Tabla 4.63 y gráfico 4.40).

RESULTADOS .

TABLA 4.63. Discriminante de Fraser-Watson .

	Hiperparatir.	Indeterminado	Hip. Maligna.
HPPS	100	0	0
HPPD	95	0	5
HHMC	0	0	60
META	0	0	100
DIUR	0	0	100
INTD	0	0	100
TIRT	14,2	14,2	71,4

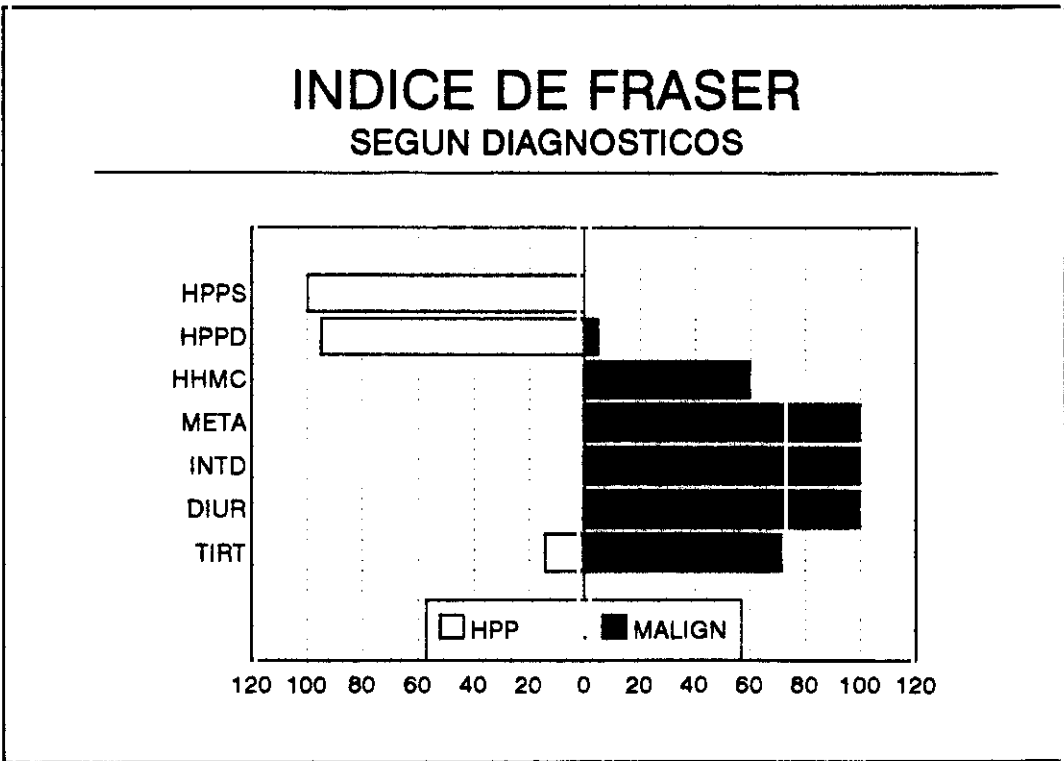


Gráfico 4.40. Índice de Fraser-Watson en hipercalcemia.

RESULTADOS .

4.1.43. DISCRIMINANTE HMC "GÓMEZ ULLA" .

Mediante análisis discriminante por un procedimiento por pasos y con los datos recogidos en nuestra experiencia , presentamos una nueva fórmula , con tan solo tres determinaciones de laboratorio y que cumple el principio de parsimonia. Con este nuevo discriminante se clasificó correctamente , como paratiroidea o no paratiroidea , el 95,8 % de las hipercalcemias .

El listado 2 corresponde al resumen del proceso que comienza con la selección de las variables , mediante matriz de correlación . Se incluyó la prueba M de Box para comprobación de los supuestos paramétricos de las variables .

Las variables de mayor coeficiente de correlación y significación suficiente fueron de mayor a menor : índice cloro/fósforo , fósforo , TmP/GFR , RTP , cloro , AMPc nefrogénico , AMPc urinario total , VSG , bicarbonato y ph .

La fórmula discriminante obtenida fue la siguiente :

$$D.G.U = - 0,53444 \times VSG + 0,82362 \times Cl/P + 0,49219 \times AMPc N$$

Listado 2. Análisis discriminante con valores propios .

SPSS/PC+

----- C O R R E L A T I O N S -----

Correlations:	Calcio	Fósforo	PTH	Cloro	Albumina	Ph
	-.0541	.8425	-.1193	-.4871	-.0780	.2670
	P= .357	P= .000	P= .210	P= .000	P= .299	P= .033

Correlations:	Bicarb.	Magn.	FAL	VSG	Hcto	Ca++
	.3858	.0778	.1853	.4442	-.0822	.0970
	P= .003	P= .300	P= .104	P= .001	P= .289	P= .256

Correlations:	Cl/P	AMPcU	AMPcN	RTP	TmPGFR	IECa
	-.8566	-.4524	-.4572	.5494	.7518	.1059
	P= .000	P= .001	P= .001	P= .000	P= .000	P= .237

RESULTADOS .

----- SPSS/PC+ DISCRIMINANT ANALYSIS -----

Group Means	Bicarb.	VSG	Cl/P	AMPcN
HPP	20.58889	12.16667	53.11111	4.56111
No HPP	29.63333	33.60000	25.60000	2.49000
Total	26.24167	25.56250	35.91667	3.26667

	TmPGFR
HPP	1.42222
No HPP	4.11000
Total	3.10208

Group Standard	Bicarb.	VSG	Cl/P	AMPcN
HPP	3.04281	7.89080	10.01698	1.74900
No HPP	13.26804	26.23843	6.90627	2.12186
Total	11.46953	23.60662	15.71262	2.21612

	TmPGFR
HPP	.26022
No HPP	1.45492
Total	1.74922

Summary Table

Step	Action	Vars	Wilks'		
	Entered	Removed	In	Lambda	Sig. Label
1	Cl/P		1	.26621	.0000
2	VSG		2	.25099	.0000
3	AMPcN		3	.21954	.0000

	FUNC 1
VSG	-.53444
Cl/P	.82362
AMPcN	.49219

Structure Matrix: Pooled-within-groups correlations between discriminating variables and canonical discriminant functions (Variables ordered by size of correlation within function)

	FUNC 1
Cl/P	.88056
TmP/GFR	-.58593
AMPcN	.27268
VSG	-.26296
Bicarb.	-.23991

Canonical Discriminant Functions evaluated at Group Means (Group Centroids)

Group	1 = 2.38286	2 = -1.42972
-------	-------------	--------------

RESULTADOS .

4.2. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO : TÉCNICAS DE IMAGEN Y HALLAZGOS QUIRÚRGICOS.

4.2.1. GAMMAGRAFÍA PARATIROIDEA DE DOBLE CONTRASTE .

Estudio gammagráfico con Tc-Tl se realizó en 6 ocasiones . En tres casos de hiperparatiroidismo confirmado, la prueba fue positiva . En otros tres casos de hiperparatiroidismo sin confirmación histopatológica , la prueba resultó negativa. Los pesos de los adenomas , en los que hubo imágenes positivas , fueron de 2,5, 2 y 1,2 gramos y las localizaciones respectivas : superior izquierda , inferior izquierda y superior derecha .

TABLA 4.64. Gammagrafía con Tc-Tl en el HPP .

	Adenoma	No adenoma	Total
Gammagr. pos.	3	0	3
Gammagr. neg.	0	9	9
TOTAL	3	9	12

Diagn.	SENSIB	ESPEC.	TASA FALS(-)	TASA FAL(+)	VALOR PRD(+)	VAL PRD(-)
HPPS	100	100	0	0	100	100

RESULTADOS .

4.2.2. ECOGRAFÍA CERVICAL.

Se realizó en 17 casos de hiperparatiroidismo primario con confirmación histopatológica , resultando positiva la exploración en 10 casos (58,8 %) . La sensibilidad y especificidad de la ecografía , en la exploración de las glándulas paratiroides , resultó ser de 52,6 y 97,9 % respectivamente (Tabla 4.65) .

TABLA 4.65. Ecografía cervical en el HPP.

	Adenoma	No adenoma	Total
Ecografía pos.	10	1	11
Ecografía neg.	9	48	57
TOTAL	19	49	68

Diagn.	SENSIB	ESPEC.	TASA FALS(-)	TASA FAL(+)	VALOR PRD(+)	VAL PRD(-)
HPPS	52,6	97,9	47,3	2	90,9	84,2

Consideramos de interés relacionar los resultados de la ecografía , según cuatro condicionantes :

4.2.2.1. Ecografía y año de la exploración .

Existe clara relación en el rendimiento de la ecografía según el año en que se efectuó . Cuanto más reciente la realización de la técnica , mejores son los resultados . Así , seleccionando las ecografías realizadas desde 1987 , la sensibilidad aumentó hasta 72,7 % (Tabla 4.66) .

RESULTADOS .

TABLA 4.66. Ecografía cervical en el HPP , desde el año 1987.

	Adenoma	No adenoma	Total
Ecografía pos.	8	1	9
Ecografía neg.	3	24	27
TOTAL	11	25	36

Diagn.	SENSIB	ESPEC.	TASA FALS(-)	TASA FAL(+)	VALOR PRD(+)	VAL PRD(-)
HPPS	72,7	96	27,2	4	88,9	88,9

4.2.2.2. Ecografía y peso de la lesión .

La media de los pesos de las glándulas patológicas localizadas en la exploración ecográfica , fue de $6,09 \pm 2,6$. La media correspondiente , a las glándulas que no se evidenciaron por ecografía , fue de $2,05 \pm 0,6$. Sin embargo la diferencia no resultó estadísticamente significativa .

4.2.2.3. Ecografía en glándulas superiores versus inferiores .

En nuestra experiencia , la ecografía se mostró significativamente más precisa en la localización de las glándulas patológicas superiores , que en las inferiores ($p = 0,05$) (Tabla 4.67) .

RESULTADOS .

TABLA 4.67. Ecografía en glándulas superiores e inferiores.

	Superior	Inferior	Total
Ecografía pos.	6	4	10
Ecografía neg.	1	7	8
TOTAL	7	11	18

$P = 0,05$; E.S. = 13,1 ; O.R. = 10,5 .

4.2.2.4. Ecografía en glándulas izquierdas versus derechas .

No se encontró diferencia significativa entre el número de localizaciones ecográficas , según las lesiones paratiroides estuvieran en un lado u otro del cuello (Tabla 4.68) .

TABLA 4.68. Ecografía en glándulas izquierdas y derechas .

	Derecho	Izquierdo	Total
Ecografía pos.	5	5	10
Ecografía neg.	6	2	8
TOTAL	11	7	18

$p = 0,27$; E.S. = 0,34 ; O.R. = 0,33 .

En el grupo de hiperparatiroidismos primarios sin confirmación histopatológica , se realizó ecografía en 20 casos , obteniéndose imagen paratiroidea sospechosa , en 10 casos (50 %) .

RESULTADOS .

4.2.3. TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA .

Se realizó en 18 casos del grupo de hiperparatiroidismos primarios con confirmación histopatológica . En 16 de los casos , se demostraron imágenes patológicas que se correspondieron con los hallazgos quirúrgicos . La sensibilidad y especificidad de la TC en la localización de las glándulas patológicas , fueron de 85 y 100 % respectivamente (Tabla 4.69) .

TABLA 4.69. Tomografía computadorizada en el HPP.

	Adenoma	No adenoma	Total
T.C. pos.	17	0	17
T.C. neg.	3	52	55
TOTAL	20	52	72

Diagn.	SENSIB	ESPEC.	TASA FALS(-)	TASA FAL(+)	VALOR PRD(+)	VAL PRD(-)
HPPS	85	100	15	0	100	94,5

Al igual que en la exposición de los resultados ecográficos , tiene interés relacionar los resultados de la TC , con cuatro condicionantes :

4.2.3.1. TC y peso de la lesión .

La media de los pesos de las glándulas patológicas , localizadas en la exploración por TC fue de $4,79 \pm 1,5$. La media correspondiente a las lesiones no visualizadas en la TC fue de $1,5 \pm 0,4$. La diferencia entre ambas medias no resultó significativa .

RESULTADOS .

4.2.3.2. TC en glándulas superiores versus inferiores .

Aunque las lesiones no detectadas en TC , fueron de localización inferior, la diferencia no resultó significativa (Tabla 4.70) . Para esta valoración se han considerado a las glándulas paratiroides , superiores o inferiores , en función de su posición anatómica en el adulto , independientemente de otras consideraciones embriológicas .

TABLA 4.70. Tomografía en glándulas superiores e inferiores .

	Superior	Inferior	Total
Tomografía pos.	6	11	17
Tomografía neg.	0	3	3
TOTAL	6	14	20

$$p = 0,31 .$$

4.2.3.3. TC en glándulas izquierdas versus derechas .

No se encontró diferencia significativa entre el número de localizaciones tomográficas , según las lesiones paratiroides estuvieran en un lado u otro del cuello (Tabla 4.71) .

TABLA 4.71. Tomografía en glándulas derechas e izquierdas .

	Derecha	Izquierda	Total
Tomografía pos.	12	5	17
Tomografía neg.	3	0	3
TOTAL	15	5	20

$$p = 0,39 .$$

RESULTADOS .

4.2.3.4. Relación entre localización por TC versus ecografía .

Existe coincidencia en que las mismas lesiones no detectadas por TC , tampoco lo fueron en la ecografía , sin embargo no existe asociación significativa entre los casos diagnosticados por ambos métodos (Tabla 4.72).

TABLA 4.72 Relación entre diagnósticos por ecografía y TC .

	Eco posit.	Eco Negat.	Total
Tomografía pos.	9	5	14
Tomografía neg.	0	2	2
TOTAL	9	7	16

$p = 0,175$.

El valor medio de los pesos de las glándulas localizadas por TC fue de $4,7 \pm 1,5$ gr . El valor correspondiente a las localizadas por ecografía fue de $6,09 \pm 2,6$ gr . La diferencia entre ambas , no resultó significativa .

En el grupo de hiperparatiroidismos primarios sin confirmación histopatológica , se realizó TC en 19 casos . En 13 de ellos , se encontró lesión sospechosa de crecimiento paratiroideo ($68,4\%$) .

RESULTADOS .

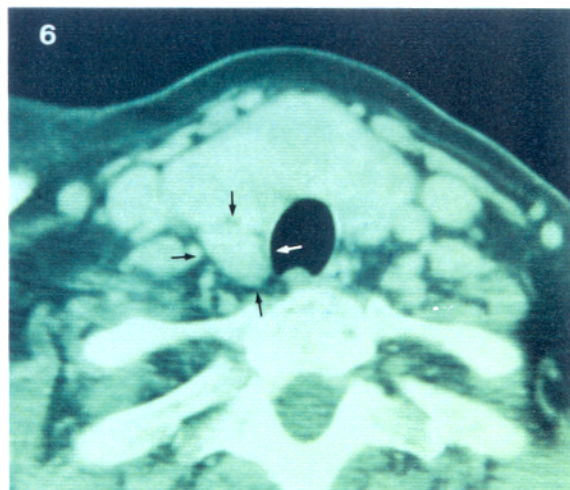
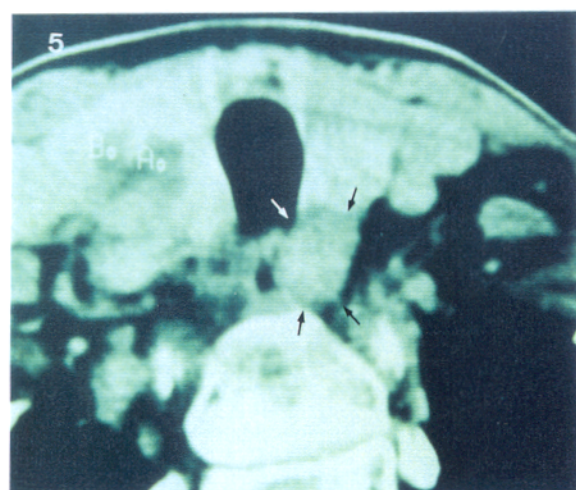
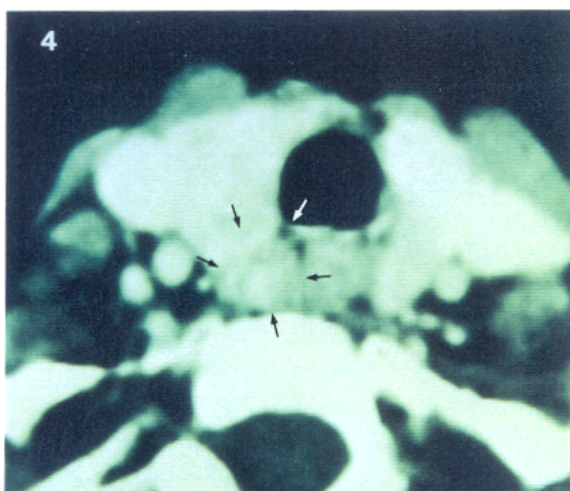
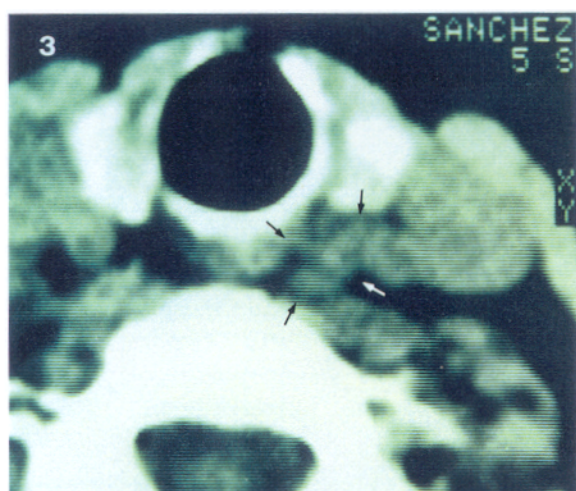
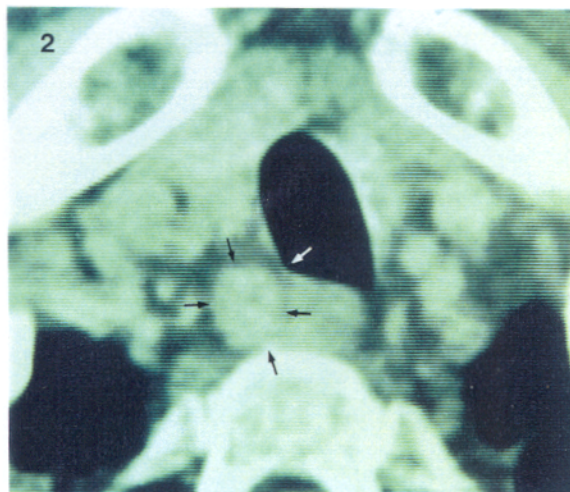
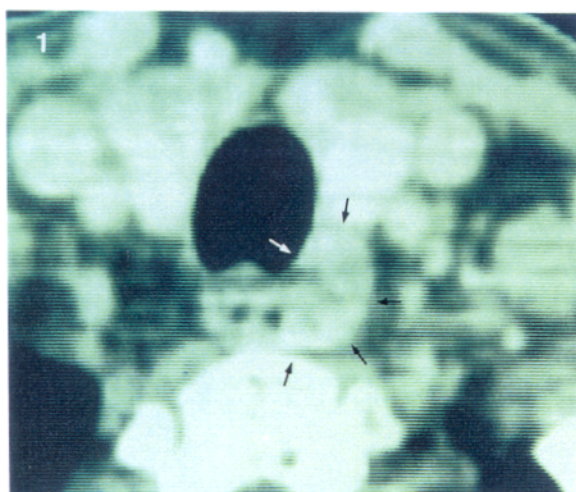
En las láminas I , II y III se presentan las tomografías computadorizadas de los casos de hiperparatiroidismo primario con confirmación anatomopatológica. Las imágenes patológicas , comprobadas en la intervención quirúrgica , aparecen señaladas con flechas .

En la lámina I (Figuras 1 a 6) se recogen adenomas paratiroides de localización cervical y de tamaño moderado .

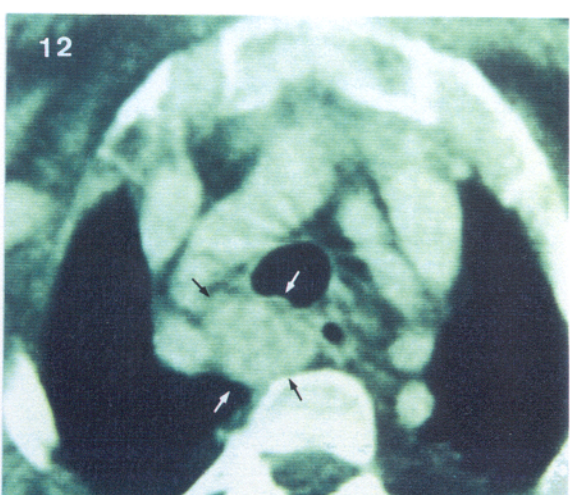
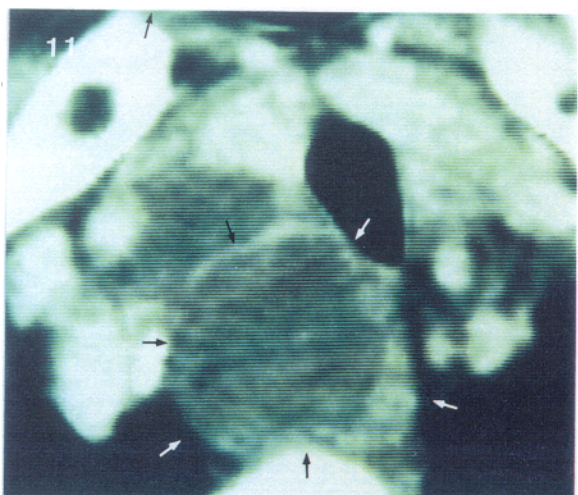
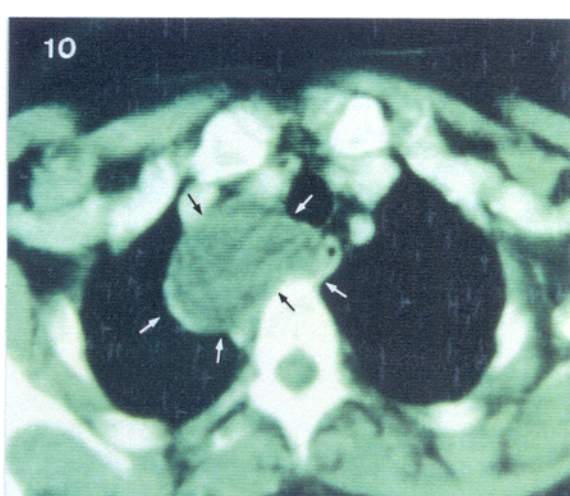
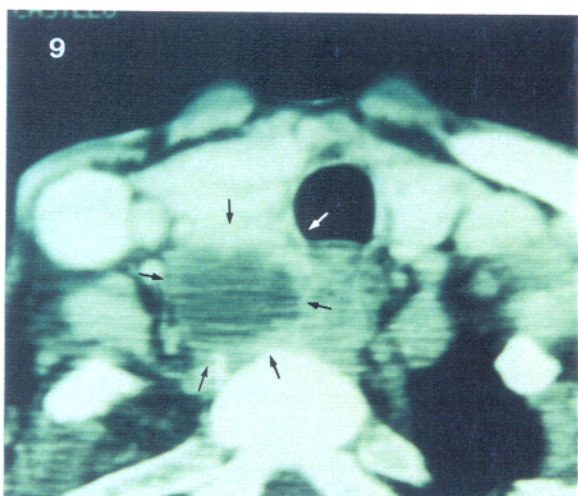
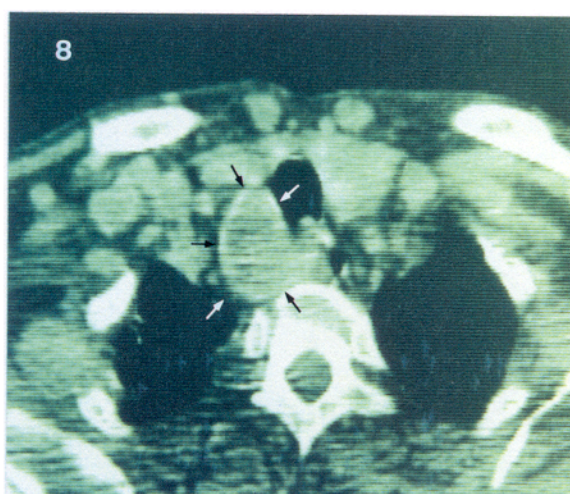
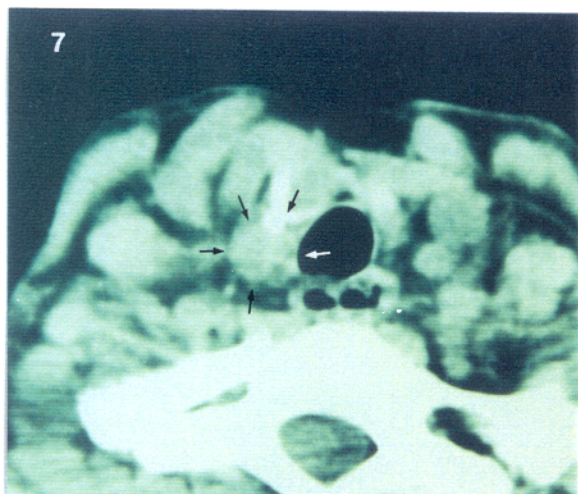
En la lámina II (Figuras 7 a 12) se presenta un caso de adenoma parcialmente incluido en la glándula tiroides (Figura 7) . Las figuras 8 , 9 , 10 y 11 corresponden a adenomas de gran tamaño y las figuras 10 , 11 y 12 , tenían además localización intratorácica .

En la lámina III (Figuras 13 a 18) aparece un caso asociado a bocio multinodular con calcificaciones (Figura 14) . Las figuras 16 y 17 corresponden a dos de las tres lesiones hiperplásicas , en el único caso de hiperplasia paratiroidea de la serie . La figura 18 corresponde a un caso de un adenoma de pequeño tamaño , asociado a bocio multinodular , cuya TC fue informada negativamente . Como puede observarse , los nódulos tiroideos dificultan la valoración de los crecimientos paratiroides , adheridos a la pared posterior del tiroides .

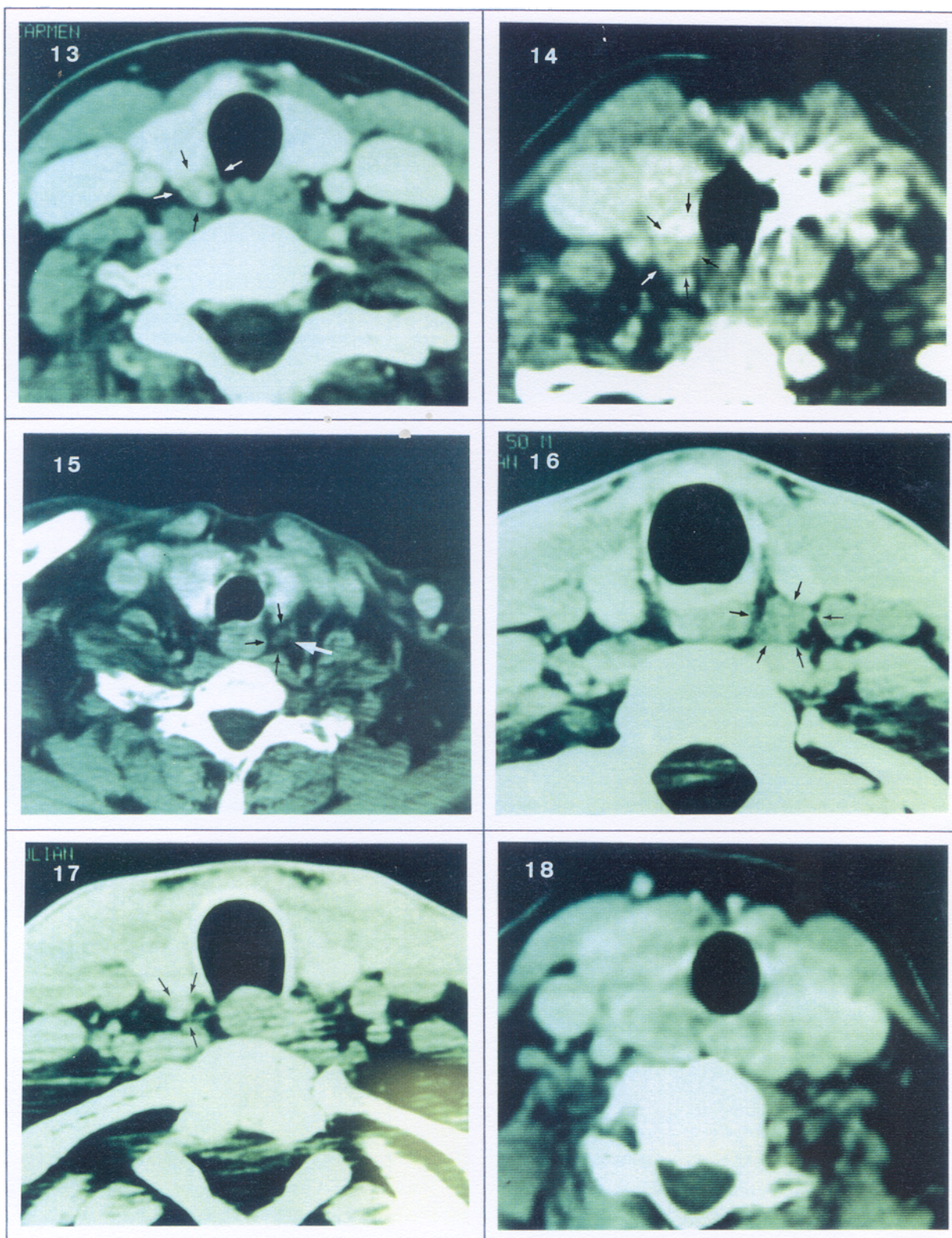
En la lámina IV se presenta en forma de pasos sucesivos , la creación de una reconstrucción tridimensional del cuello , a partir de las imágenes de la tomografía computadorizada , mediante un conocido programa de diseño asistido por ordenador (CAD) . En la última figura y señalado por flechas , aparece la imagen de un adenoma paratiroideo , entre la traquea y los vasos carótida y yugular y que corresponde al caso de la figura 2 de la lámina I .



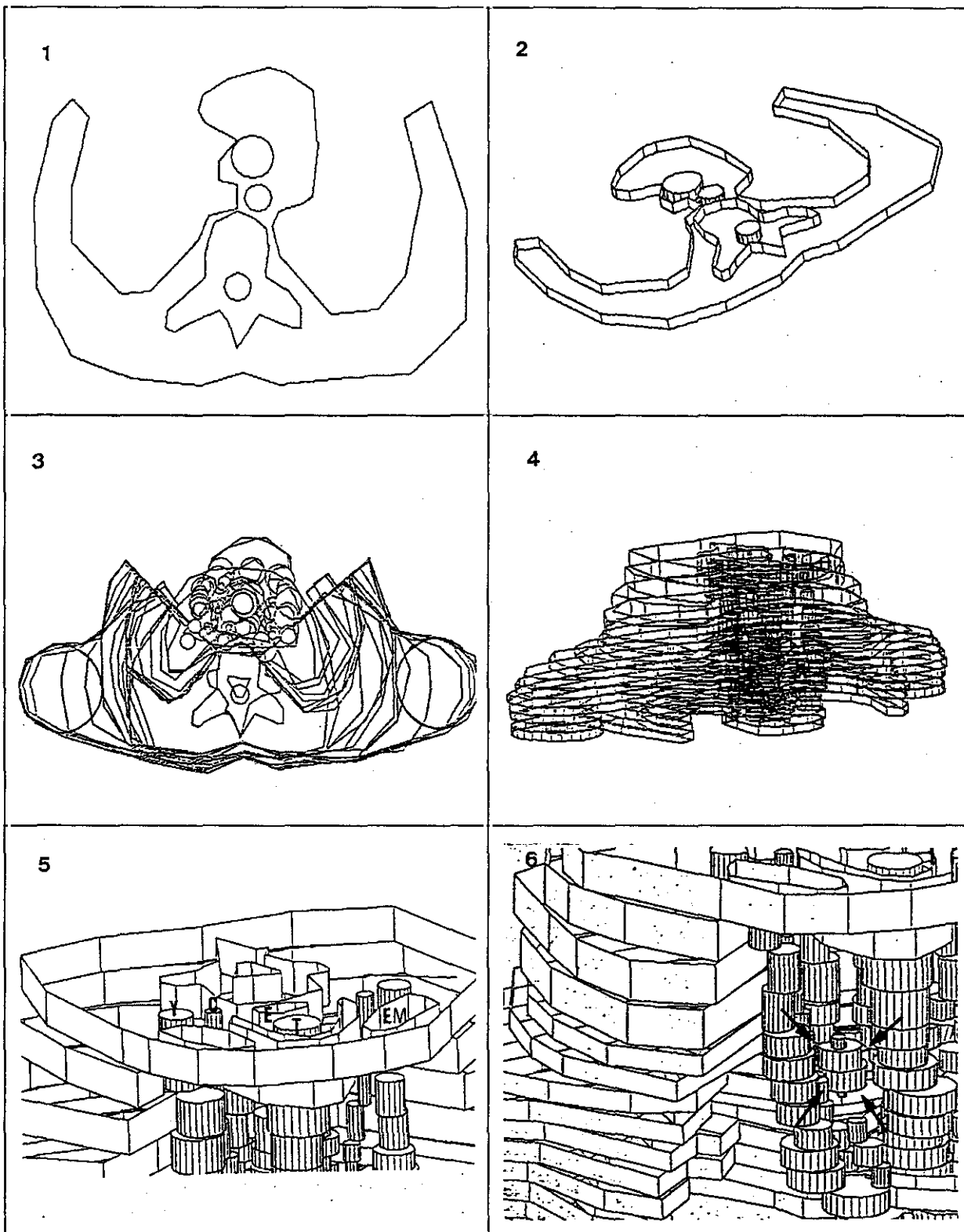
LAMINA I.- Imagenes de T.C. en el Hiperparatiroidismo Primario
Las flechas indican las alteraciones morfológicas.



LAMINA II.- Imagenes de T.C. en el Hiperparatiroidismo Primario.
Las flechas indican las alteraciones morfológicas.



LAMINA III.- Imagenes de T.C. en el Hiperparatiroidismo Primario.
Las flechas indican las alteraciones morfológicas.



LAMINA IV.- Reconstrucción tridimensional a partir de una T.C. cervico-torácica.

RESULTADOS .

4.2.4. HALLAZGOS QUIRÚRGICOS EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO .

Se practicó intervención quirúrgica en 24 enfermos diagnosticados bioquímicamente de hiperparatiroidismo primario . En 20 casos , se extirparon las lesiones causales normalizandose el metabolismo fosfo-cálcico , por lo tanto el porcentaje de curaciones tras la cirugía fue de 83,3 % .

Otros 20 enfermos , con diagnóstico clínico de hiperparatiroidismo primario , no fueron intervenidos quirúrgicamente por las siguientes razones :

- Por rechazo al tratamiento propuesto . 6 casos (30 %) .
- Por hipercalcemia ligera asintomática . 6 casos (30 %) .
- Por cambio administrativo de cobertura sanitaria . 3 casos (15 %) .
- Por edad avanzada . 3 casos (15 %) .
- Por patología intercurrente de mayor gravedad . 2 casos (10 %) .

4.2.4.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA.

En 17 casos se encontró un adenoma único . Dos casos con histopatología sugestiva de malignidad , fueron inicialmente considerados como carcinomas , sin embargo posteriormente , fueron reclasificados como adenomas al no cumplir ningún otro de los criterios de Schantz y Castleman ¹⁷⁵ . Por último , un caso correspondía a una hiperplasia de células claras . Por lo tanto , en nuestra serie, el 95 % de los casos se debían a adenoma y el 5 % a hiperplasia .

En nuestra experiencia , la localización más frecuente de los adenomas paratiroides , fue la inferior derecha (Gráfico 4.41) . Sin embargo la diferencia con respecto a otras localizaciones , no resultó significativa . Es de destacar la alta incidencia de localizaciones intratorácicas en mediastino posterior del lado derecho (15,7 %) . Aunque la proporción de lesiones derechas fue 68,5 % , frente a 31,5 de lesiones izquierdas , la diferencia tampoco resultó significativa .

RESULTADOS .

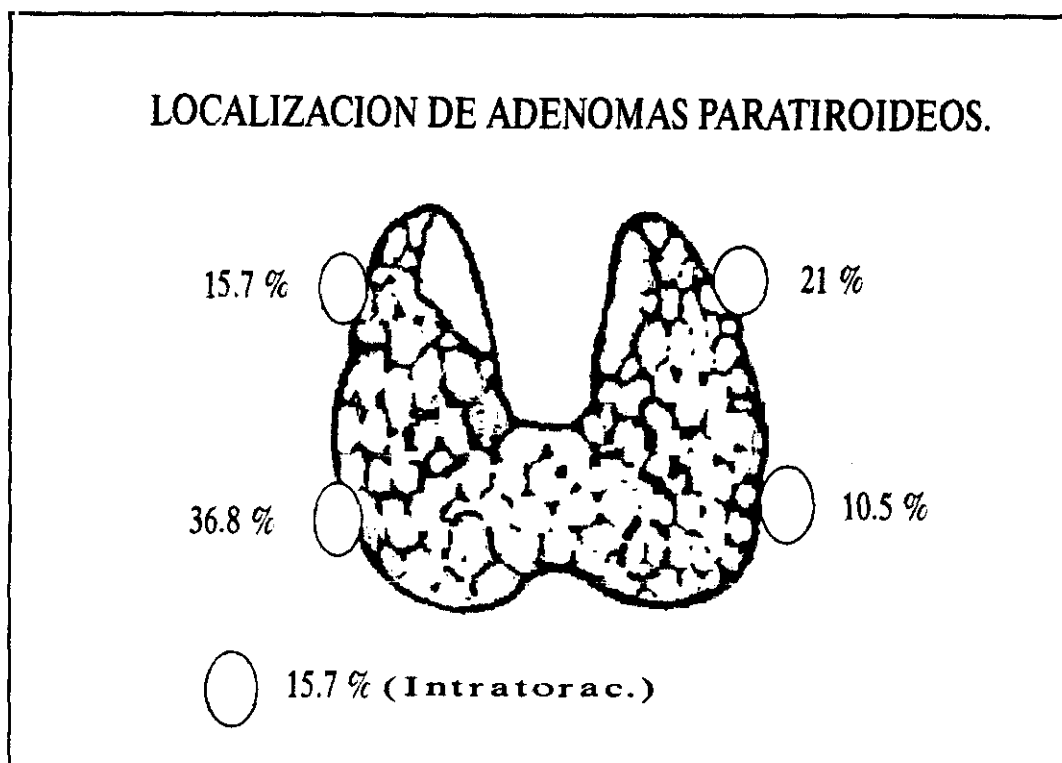


Gráfico 4.41. Localización de adenomas en los enfermos con HPP.

El valor medio del peso de los adenomas resecados , fue $4,3 \pm 1,4$ gr . El adenoma menor pesó 0,4 gr y el mayor 23 gr . la moda fue 1,1 gr con tres incidencias .

En nuestra serie , el peso del adenoma paratiroideo se correlacionó positiva y significativamente con $p < 0,05$, con los valores de calcio sérico ($c = 0,68$), calcio iónico ($c = 0,64$) , AMPc nefrogénico ($c = 0,53$) , Producto calcio-fósforo ($c = 0,53$) , AMPc Ur.Tot ($c = 0,50$) , edad ($c = 0,47$) , VSG ($c = 0,44$) e índice de excreción de calcio ($c = 0,44$) . La tabla completa de correlación de Pearson, con indicación de la significación , se representa en la Tabla 4.73 (1,2,3 y 4).

RESULTADOS .

4.2.4.2. PESO DEL ADENOMA Y CALCIO SÉRICO .

Se encontró correlación positiva y significativa entre ambos . La recta de regresión se representa en el gráfico 4.42 y la ecuación viene definida por la siguiente fórmula :

$$\text{Peso adenoma} = - 42,6862 + 3,6935 \times \text{Calcio sérico}$$

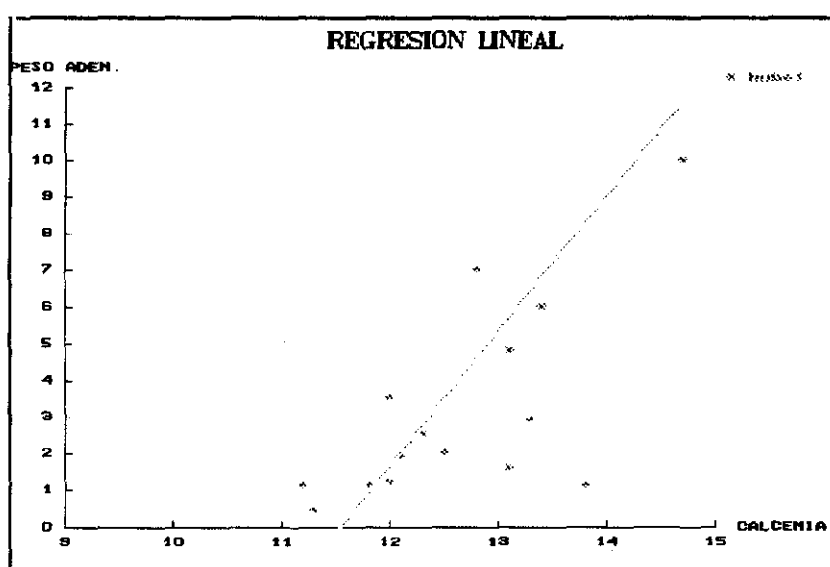


Gráfico 4.42. Recta de regresión entre calcemia y peso del adenoma.

4.2.4.3. PESO DEL ADENOMA Y CALCIO IÓNICO .

Se encontró correlación positiva y significativa entre ambos . La recta de regresión se representa en el gráfico 4.43 y la ecuación viene definida por la siguiente fórmula :

$$\text{Peso adenoma} = - 27,8124 + 5,7749 \times \text{Calcio iónico}$$

RESULTADOS .

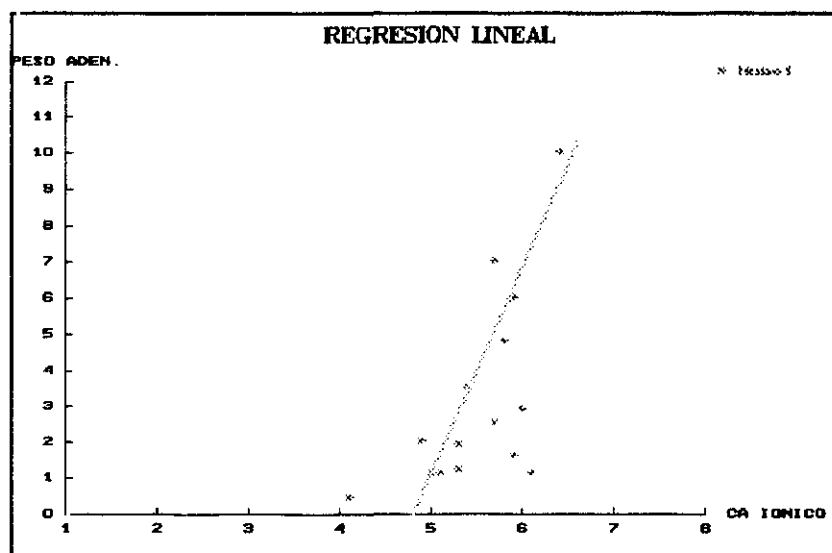


Gráfico 4.43. Recta de regresión entre calcio iónico y peso del adenoma.

4.2.4.4. PESO DEL ADENOMA Y AMPC NEFROGÉNICO .

Se encontró correlación positiva y significativa entre ambos . La recta de regresión se representa en el gráfico 4.44 y la ecuación viene definida por la siguiente fórmula :

$$\text{Peso adenoma} = - 0,29053 + 0,76954 \times \text{AMPC nefrogénico}$$

RESULTADOS .

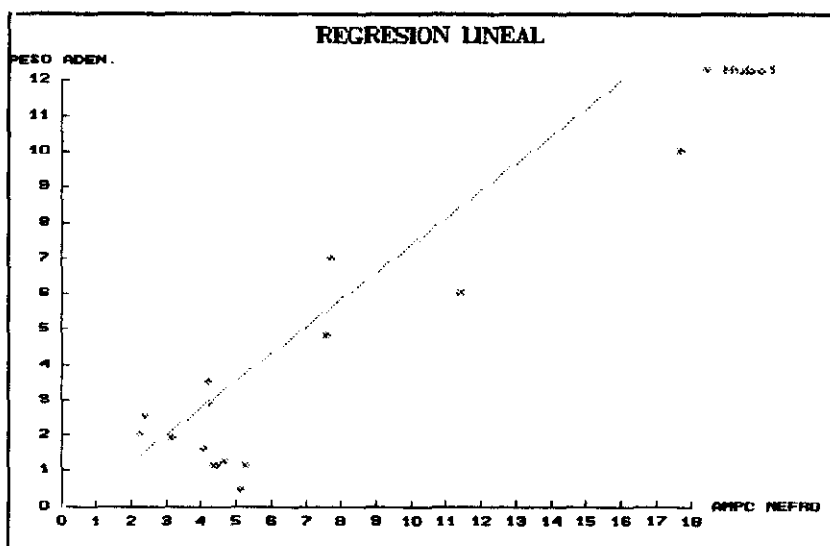


Gráfico 4.44. Recta de regresión entre AMPC nefrogénico y peso del adenoma.

4.2.4.5. PESO DEL ADENOMA Y SINTOMATOLOGÍA RENAL O ÓSEA.

La presencia de litiasis renal se asoció con las lesiones más pequeñas (media 2,3 gr) y no con las de mayor tamaño (media 7 gr) . Por el contrario la osteopatía se asoció con los tumores de mayor tamaño (media 8,2 gr) y no con los más pequeños (media 2 gr) , en ambos casos con $p < 0,05$.

RESULTADOS .

TABLA 4.73 (1/4) . Tabla de correlación entre variables en el RPP .

VARO\VAR	EDAD	CALCIO	FOSFORO	PTH	CL.CREAT	PESO AD.
EDAD	1.0000 P= .	.3273 P= .108	.6707 P= .002	-.6478 P= .003	-.4661 P= .034	.4795 P= .030
CALCIO	.3273 P= .108	1.0000 P= .	.3862 P= .070	-.2053 P= .223	-.5531 P= .013	.6836 P= .002
FOSFORO	.6707 P= .002	.3862 P= .070	1.0000 P= .	-.5404 P= .015	-.5397 P= .015	.3216 P= .112
PTH	-.6478 P= .003	-.2053 P= .223	-.5404 P= .015	1.0000 P= .	.1829 P= .249	-.1431 P= .299
CL.CREAT	-.4661 P= .034	-.5531 P= .013	-.5397 P= .015	.1829 P= .249	1.0000 P= .	-.3992 P= .063
PESO AD.	.4795 P= .030	.6836 P= .002	.3216 P= .112	-.1431 P= .299	-.3992 P= .063	1.0000 P= .
CLORO	.2238 P= .202	.5683 P= .011	.1433 P= .298	-.0837 P= .379	-.2255 P= .201	.2703 P= .156
ALBUMINA	-.4380 P= .045	-.3336 P= .103	-.2772 P= .149	.2807 P= .146	.2580 P= .167	-.4076 P= .059
PH	-.1249 P= .322	-.4010 P= .062	-.2410 P= .184	.2300 P= .196	.3451 P= .095	.0405 P= .441
BICARBON	-.4459 P= .042	-.2866 P= .141	-.2733 P= .153	.3948 P= .063	.1653 P= .270	-.1689 P= .266
MAGNESIO	-.2172 P= .210	-.1102 P= .342	-.3159 P= .117	.1755 P= .258	.0751 P= .391	-.2995 P= .130
FAL	.1781 P= .255	.5948 P= .008	.4776 P= .031	-.0777 P= .387	-.5512 P= .013	.3955 P= .063
VSG	.3271 P= .108	.4896 P= .027	.0604 P= .412	-.2219 P= .204	-.1750 P= .258	.4475 P= .041
HCTO	-.1609 P= .276	-.0347 P= .449	-.0313 P= .454	.1692 P= .265	.0999 P= .356	-.3464 P= .094
CA++	.2884 P= .139	.8956 P= .000	.2503 P= .175	-.1633 P= .273	-.3782 P= .074	.6433 P= .004
CL/P	-.7368 P= .001	-.2801 P= .147	-.9472 P= .000	.7396 P= .001	.4461 P= .042	-.2552 P= .170
AMPcUr	.4723 P= .032	.6058 P= .006	.6709 P= .002	-.0342 P= .450	-.7515 P= .000	.5007 P= .024
AMPcNI	.4280 P= .049	.6418 P= .004	.6322 P= .004	-.0096 P= .486	-.7471 P= .000	.5362 P= .016
RTP	-.1576 P= .280	-.2249 P= .201	-.0024 P= .496	-.2327 P= .193	.5740 P= .010	-.1152 P= .335
TMP	.4466 P= .041	.1694 P= .265	.2436 P= .182	-.1687 P= .266	-.5638 P= .011	.0908 P= .369
IECa	.3329 P= .104	.4015 P= .062	.3825 P= .072	-.1024 P= .353	-.7904 P= .000	.4407 P= .044
CaxP	.6612 P= .003	.6856 P= .002	.9185 P= .000	-.4530 P= .039	-.6611 P= .003	.5357 P= .016

Nota : Se representa coeficiente de correlación y probabilidad .

RESULTADOS .

TABLA 4.73 (2/4) . Tabla de correlación entre variables en el HPP .

VAR\VAR	CLORO	ALBUMINA	PH	BICARBON	MAGNESIO	FAL
EDAD	.2238 P= .202	-.4380 P= .045	-.1249 P= .322	-.4459 P= .042	-.2172 P= .210	.1781 P= .255
CALCIO	.5683 P= .011	-.3336 P= .103	-.4010 P= .062	-.2866 P= .141	-.1102 P= .342	.5948 P= .008
POSFORO	.1433 P= .298	-.2772 P= .149	-.2410 P= .184	-.2733 P= .153	-.3159 P= .117	.4776 P= .031
PTH	-.0837 P= .379	.2807 P= .146	.2300 P= .196	.3948 P= .065	.1755 P= .258	-.0777 P= .387
CL.CREAT.	-.2255 P= .201	.2580 P= .167	.3431 P= .095	.1653 P= .270	.0751 P= .391	-.5512 P= .013
PESO AD.	.2703 P= .156	-.4076 P= .059	.0405 P= .441	-.1689 P= .266	-.2995 P= .130	.3955 P= .065
CLORO	1.0000 P= .	-.0634 P= .408	-.4498 P= .040	-.1184 P= .331	.4491 P= .041	.3208 P= .113
ALBUMINA	-.0634 P= .408	1.0000 P= .	-.2546 P= .171	.0350 P= .449	.1082 P= .345	-.1011 P= .355
PH	-.4498 P= .040	-.2546 P= .171	1.0000 P= .	.4439 P= .043	.0133 P= .481	-.2832 P= .144
BICARBON	-.1184 P= .331	.0350 P= .449	.4439 P= .043	1.0000 P= .	.3905 P= .067	-.2844 P= .143
MAGNESIO	.4491 P= .041	.1082 P= .345	.0133 P= .481	.3905 P= .067	1.0000 P= .	-.2079 P= .220
FAL	.3208 P= .113	-.1011 P= .355	-.2832 P= .144	-.2844 P= .143	-.2079 P= .220	1.0000 P= .
VBG	.7390 P= .001	-.0004 P= .499	-.3538 P= .089	.0290 P= .458	.1255 P= .322	.2149 P= .212
HCTO	-.1905 P= .240	.2579 P= .167	-.0526 P= .423	-.4810 P= .030	-.1409 P= .301	.3021 P= .128
CA++	.5689 P= .011	-.2576 P= .168	-.4499 P= .040	-.3023 P= .128	-.1192 P= .330	.5269 P= .018
CL/P	-.0337 P= .451	.3017 P= .128	.1940 P= .236	.3488 P= .093	.2968 P= .132	-.3191 P= .114
AMPOUx	.2585 P= .167	-.2631 P= .162	-.3772 P= .075	-.3006 P= .129	-.3914 P= .067	.5475 P= .014
AMPONI	.2787 P= .148	-.2205 P= .206	-.3800 P= .073	-.3135 P= .118	-.3926 P= .066	.5863 P= .008
RTF	-.0279 P= .459	.0544 P= .421	.2551 P= .170	.3389 P= .100	.1235 P= .324	-.1054 P= .349
TMP	.0892 P= .371	-.3962 P= .064	-.2113 P= .216	-.3847 P= .071	.0278 P= .459	.0052 P= .492
IECa	.0655 P= .405	-.2231 P= .203	-.3638 P= .083	-.1936 P= .236	-.0600 P= .413	.3377 P= .100
CaxP	.2971 P= .132	-.4360 P= .046	-.2989 P= .130	-.3237 P= .111	-.3378 P= .100	.6320 P= .004

Nota : Se representa coeficiente de correlación y probabilidad .

RESULTADOS .

TABLA 4.73 (3/4) . Tabla de correlación entre variables en el HPP .

VAR\VAR	VSG	HCTO	CA++	CL/P	AMPcUr	AMPcNI
EDAD	.3271 P= .108	-.1609 P= .276	.2884 P= .139	-.7368 P= .001	.4723 P= .032	.4280 P= .049
CALCIO	.4896 P= .027	-.0347 P= .449	.8956 P= .000	-.2801 P= .147	.6058 P= .006	.6418 P= .004
FOSFORO	.0604 P= .412	-.0313 P= .454	.2503 P= .175	-.9472 P= .000	.6709 P= .002	.6322 P= .004
PTH	-.2219 P= .204	.1692 P= .265	-.1633 P= .273	.7396 P= .001	-.0342 P= .450	-.0096 P= .486
CL.CREAT	-.1750 P= .258	.0999 P= .356	-.3782 P= .074	.4461 P= .042	-.7515 P= .000	-.7471 P= .000
PESO AD.	.4475 P= .041	-.3464 P= .094	.6433 P= .004	-.2552 P= .170	.5007 P= .024	.5362 P= .016
CLORO	.7390 P= .001	-.1905 P= .240	.8689 P= .011	-.0337 P= .451	.2585 P= .167	.2787 P= .148
ALBUMINA	-.0004 P= .499	.2579 P= .167	-.2576 P= .168	.3017 P= .128	-.2631 P= .162	-.2205 P= .206
PH	-.3338 P= .089	-.0526 P= .423	-.4499 P= .040	.1940 P= .236	-.3772 P= .075	-.3800 P= .073
BICARBON	.0290 P= .458	-.4810 P= .030	-.3023 P= .128	.3488 P= .093	-.3006 P= .129	-.3135 P= .118
MAGNESIO	.1255 P= .322	-.1409 P= .301	-.1192 P= .330	.2968 P= .132	-.3914 P= .067	-.3926 P= .066
FAL	.2149 P= .212	.3021 P= .128	.5269 P= .018	-.3191 P= .114	.5475 P= .014	.5863 P= .008
VSG	1.0000 P= .	-.5052 P= .023	.5453 P= .014	-.0093 P= .486	.1533 P= .285	.1669 P= .268
HCTO	-.5052 P= .023	1.0000 P= .	-.0545 P= .421	.0442 P= .435	-.0152 P= .478	.0087 P= .487
CA++	.5453 P= .014	-.0545 P= .421	1.0000 P= .	-.1531 P= .286	.4559 P= .038	.5005 P= .024
CL/P	-.0093 P= .486	.0442 P= .435	-.1531 P= .286	1.0000 P= .	-.4717 P= .033	-.4258 P= .050
AMPcUr	.1533 P= .285	-.0152 P= .478	.4559 P= .038	-.4717 P= .033	1.0000 P= .	.9931 P= .000
AMPcNI	.1669 P= .268	.0087 P= .487	.5005 P= .024	-.4258 P= .050	.9931 P= .000	1.0000 P= .
RTP	.1928 P= .237	-.3037 P= .126	-.1530 P= .286	-.0743 P= .392	-.5141 P= .021	-.5305 P= .017
TMP	-.2253 P= .201	.1301 P= .316	.1379 P= .305	-.2714 P= .155	.4017 P= .062	.3833 P= .071
IECa	-.0484 P= .429	-.0965 P= .361	.2827 P= .144	-.3347 P= .103	.5928 P= .008	.6006 P= .007
CaxP	.2120 P= .215	-.0414 P= .440	.5525 P= .013	-.8191 P= .000	.8061 P= .000	.7858 P= .000

Nota : Se representa coeficiente de correlación y probabilidad .

RESULTADOS .

TABLA 4.73 (4/4) . Tabla de correlación entre variables en el NPP .

VAR\VAR	RTP	TMP	IECa	CaxP
EDAD	-.1576 P= .280	.4466 P= .041	.3329 P= .104	.6612 P= .003
CALCIO	-.2249 P= .201	.1694 P= .265	.4013 P= .062	.6856 P= .002
POSFORO	-.0024 P= .496	.2436 P= .182	.3823 P= .072	.9185 P= .000
PTN	-.2327 P= .193	-.1687 P= .266	-.1024 P= .353	-.4530 P= .039
CL.CREAT	.5740 P= .010	-.5638 P= .011	-.7904 P= .000	-.6611 P= .003
PESO AD.	-.1152 P= .335	.0908 P= .369	.4407 P= .044	.5357 P= .016
CLORO	-.0279 P= .459	.0892 P= .371	.0655 P= .405	.2971 P= .132
ALBUMINA	.0544 P= .421	-.3962 P= .064	-.2231 P= .203	-.4360 P= .046
PH	.2551 P= .170	-.2113 P= .216	-.3638 P= .083	-.2989 P= .130
BICARBON	.3389 P= .100	-.3847 P= .071	-.1936 P= .236	-.3237 P= .111
MAGNESIO	.1235 P= .324	.0278 P= .459	-.0600 P= .413	-.3378 P= .100
FAL	-.1054 P= .349	.0052 P= .492	.3377 P= .100	.6320 P= .004
VSG	.1928 P= .237	-.2253 P= .201	-.0484 P= .429	.2120 P= .215
HCTO	-.3037 P= .126	.1301 P= .316	-.0965 P= .361	-.0414 P= .440
CA++	-.1530 P= .286	.1379 P= .305	.2827 P= .144	.5525 P= .013
CL/P	-.0743 P= .392	-.2714 P= .155	-.3347 P= .103	-.8191 P= .000
AMPcUr	-.5141 P= .021	.4017 P= .062	.5928 P= .008	.8061 P= .000
AMPcNf	-.5305 P= .017	.3833 P= .071	.6006 P= .007	.7858 P= .000
RTP	1.0000 P= .	-.8031 P= .000	-.6662 P= .002	-.1158 P= .335
TMP	-.8031 P= .000	1.0000 P= .	.6883 P= .002	.2786 P= .148
IECa	-.6662 P= .002	.6883 P= .002	1.0000 P= .	.4487 P= .041
CaxP	-.1158 P= .335	.2786 P= .148	.4487 P= .041	1.0000 P= .

Nota: Se representa coeficiente de correlación y probabilidad .

RESULTADOS .

4.2.5. EVOLUCIÓN POSTQUIRÚRGICA.

En el postoperatorio de los casos intervenidos satisfactoriamente , se produjo un descenso de la calcemia hasta un valor medio de $7,7 \pm 0,16$ mgr%, con valores extremos entre 6,4 y 8,8 mgr % . Este nadir de la calcemia se produjo a los $3,7 \pm 0,4$ días de la intervención , con variaciones extremas entre 1 y 6 días .

Los valores normales de la calcemia se recuperaron en todos los casos. Tan solo en una ocasión , se mantuvo baja hasta tres meses después , requiriendo aporte transitorio de calcio y vitamina D . En el resto de casos , el tiempo medio de recuperación de la calcemia fue de $8,3 \pm 0,9$ días , con valores extremos entre 2 y 14 días .

En nuestra experiencia no se produjo ningún caso de parálisis recurrential, y como acabamos de expresar tampoco de hipoparatiroidismo definitivo .

RESULTADOS .

4.3. VALORACIÓN DE LOS SISTEMAS EXPERTOS DEL PROGRAMA FOSCAL EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS HIPERCALCEMIAS.

4.3.1. ANÁLISIS DEL NÚMERO Y PORCENTAJE DE ACIERTOS .

El número y porcentaje de aciertos de cada uno de los sistemas expertos del programa FOSCAL , incluyendo los casos de HPPD , se reflejan en la tabla 4.74 y en el gráfico 4.45. Los mejores resultados se obtuvieron con el sistema de lógica difusa y aprendizaje heurístico que diagnosticó correctamente el 73,3 % de los casos . Le siguió en precisión , el sistema bayesiano con un porcentaje de 64 % de diagnósticos correctos . Los tres sistemas fueron muy precisos en el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario y sus resultados en el cómputo global , dependieron de su mayor o menor habilidad en el diagnóstico de las situaciones individuales distintas al hiperparatiroidismo primario , lo que se aprecia claramente en el gráfico 4.45. En concreto , el sistema heurístico fue capaz de diagnosticar correctamente el 80 % de las hipercalcemias humorales de la malignidad y el 66,6 % de las hipercalcemias osteolíticas locales .

TABLA 4.74. Número y porcentaje de aciertos por diagnósticos .

Diagn.	S.REGLAS		S.BAYES.		S.HEURIST.	
	Acier.	Porcent.	Aciert.	Porcent.	Aciert.	Porcent.
HPPS	19/20	95	20/20	100	20/20	100
HPPD	17/24	70,8	22/24	91,6	22/24	91,6
HHMC	1/5	20	5/5	100	4/5	80
META	0/9	0	1/9	11,1	6/9	66,6
INTD	0/2	100	0/2	0	0/2	0
DIUR	0/8	0	0/8	0	3/8	37,5
TIRT	0/7	0	0/7	0	0/7	0
TOTAL	37/75	49,3	48/75	64	55/75	73,3

RESULTADOS .

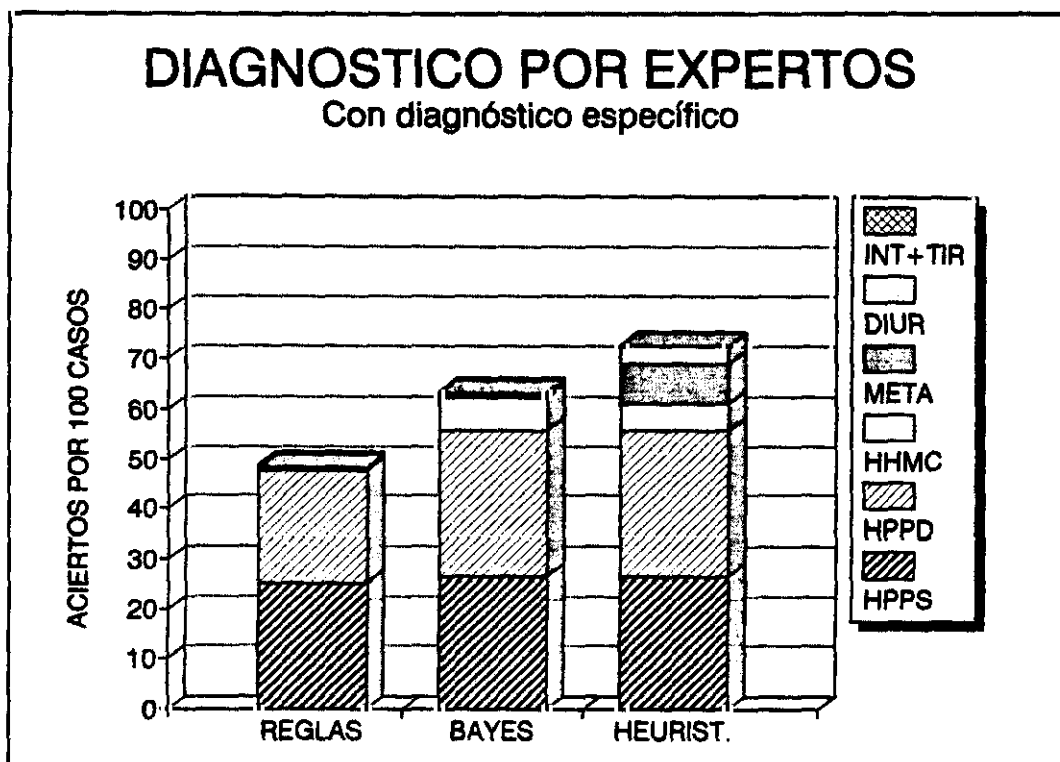


Gráfico 4.45. Análisis del diagnóstico por expertos.

Agrupando los diagnósticos como hipercalcemias de origen paratiroideo o no paratiroideo , a semejanza de los discriminantes matemáticos , los tres sistemas fueron muy precisos en el diagnóstico , especialmente los sistemas bayesiano y heurístico , que clasificaron correctamente el 97,3 % de todos los casos (Tabla 4.75 y gráfico 4.46) e incluso el 100 % si se excluyen los casos de HPPD .

TABLA 4.75. Número y porcentaje de aciertos por causa paratiroidea o no parat.

Diagn.	S. REGLAS		S.BAYES.		S.HEURIST.	
	Aciert.	Porcent.	Aciert.	Porcent.	Aciert.	Porcent.
HPP	36	48	42	56	42	56
No HPP	31	41,3	31	41,3	31	41,3
TOTAL	67	89,3	73	97,3	73	97,3

RESULTADOS .

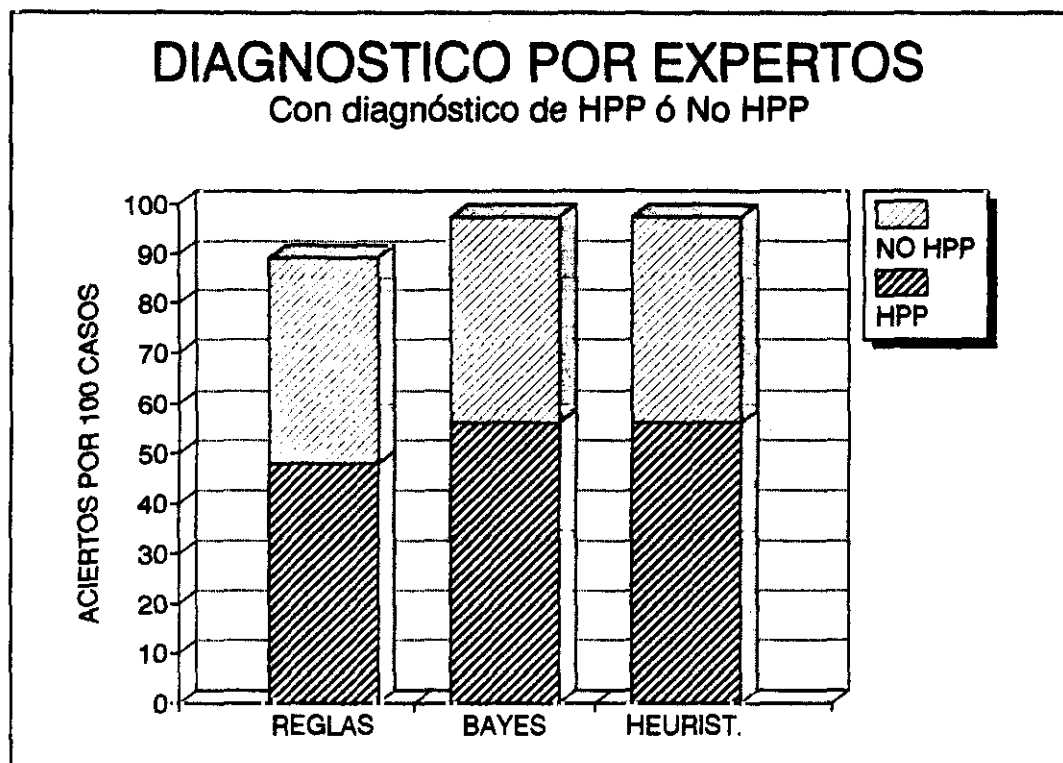


Gráfico 4.46. Análisis del diagnóstico por causas paratiroides y no paratiroides.

4.3.2. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD .

Los análisis de sensibilidad y especificidad de los diagnósticos ofrecidos por los sistemas expertos , se efectuaron con los casos de diagnóstico de certeza y por tanto , no se incluyeron los casos de hiperparatiroidismo sin confirmación histopatológica (HPPD) .

RESULTADOS .

4.3.2.1. SISTEMA BASADO EN REGLAS.

Con este primer sistema , la sensibilidad para el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario fue del 95 % . En el resto de diagnósticos fue muy poco sensible . Por el contrario la especificidad fue alta en todas las situaciones (Tabla 4.76 y gráficos 4.47 y 4.49).

TABLA 4.76. Sensibilidad y especificidad por diagnósticos (REGLAS).

Diagn.	SENSIB	ESPEC.	TASA FALS(-)	TASA FAL(+)	VALOR PRD(+)	VAL PRD(-)
HPPS	95	100	5	0	100	96,88
HHMC	20	97,83	80	2,17	50	91,84
META	0	100	100	0	E	82,35
INTD	0	100	100	0	E	96,08
DIUR	0	100	100	0	E	84,31
TIRT	0	100	100	0	E	86,27

Considerando la hipercalcemia como de causa paratiroidea o no paratiroidea , la sensibilidad del experto basado en reglas , mejoró considerablemente , siendo entonces del 95 % en las hipercalcemias de causa paratiroidea y del 100 % en las no paratiroideas (Tabla 4.77 y gráficos 4.48 y 4.50).

TABLA 4.77. Sensibilidad y especificidad según HPP o no HPP (REGLAS).

Diagn	SENSIB	ESPEC.	TASA FAL(-)	TASA FAL(+)	VAL PRD(+)	VAL PRD(-)
HPP	95	100	5	0	100	96,68
No HPP	100	95	0	5	96,88	100

RESULTADOS .

4.3.2.2. SISTEMA BAYESIANO.

Con este segundo sistema , las sensibilidades para el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario y de la hipercalcemia humoral de la malignidad fueron del 100 % . En el resto de diagnósticos fue muy poco sensible . La especificidad se mantuvo alta en todas las situaciones (Tabla 4.78 y gráficos 4.47 y 4.49).

TABLA 4.78. Sensibilidad y especificidad por diagnósticos (BAYESIANO).

Diagn.	SENSIB	ESPEC.	TASA FALS(-)	TASA FAL(+)	VALOR PRD(+)	VAL PRD(-)
HPPS	100	100	0	0	100	100
HHMC	100	97,83	0	2,17	83,33	100
META	11,11	100	88,89	0	100	84
INTD	0	100	100	0	E	96,08
DIUR	0	97,67	100	2,33	0	84
TIRT	0	88,64	100	11,36	0	84,78

Considerando la hipercalcemia como de causa paratiroidea o no paratiroidea , la sensibilidad y especificidad del experto bayesiano , mejoraron hasta el 100 % (Tabla 4.79 y gráficos 4.48 y 4.50).

TABLA 4.79 . Sensibilidad y especificidad según HPP o no HPP (BAYESIANO).

Diagn	SENSIB	ESPEC.	TASA FAL(-)	TASA FAL(+)	VAL PRD(+)	VAL PRD(-)
HPP	100	100	0	0	100	100
No HPP	100	100	0	0	100	100

RESULTADOS .

4.3.2.3. SISTEMA HEURÍSTICO.

Con este tercer sistema , la sensibilidad para el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario fue del 100 % . En la hipercalcemia humoral de la malignidad , la sensibilidad fue del 80 % , en la hipercalcemia osteolítica local del 66,6 % y por último en la hipercalcemia por diuréticos , fue del 37 % . La especificidad se mantuvo alta en todas las situaciones excepto en la hipercalcemia humoral de la malignidad , que descendió a 76 % (Tabla 4.80 y gráficos 4.47 y 4.49).

TABLA 4.81. Sensibilidad y especificidad por diagnósticos (HEURÍSTICO).

Diagn.	SENSIB	ESPEC.	TASA FALS(-)	TASA FAL(+)	VALOR PRD(+)	VAL PRD(-)
HPPS	100	96,77	0	3,23	95,24	100
HHMC	80	76,09	20	23,91	26,67	97,22
META	66,67	97,62	33,33	2,38	85,71	93,18
INTD	0	97,96	100	2,04	0	96
DIUR	37	100	62,50	0	100	89,58
TIRT	0	100	100	0	E	86,27

Considerando la hipercalcemia como de causa paratiroidea o no paratiroidea , la sensibilidad del experto heurístico , fue del 100 % en las causas paratiroideas y del 96,7 % en las no paratiroideas (Tabla 4.79 y gráficos 4.48 y 4.50).

TABLA 4.81. Sensibilidad y especificidad según HPP o no HPP (HEURÍST).

Diagn	SENSIB	ESPEC.	TASA FAL(-)	TASA FAL(+)	VAL PRD(+)	VAL PRD(-)
HPP	100	96,77	0	3,23	95,24	100
No HPP	96,77	100	3,23	0	100	95,24

RESULTADOS .

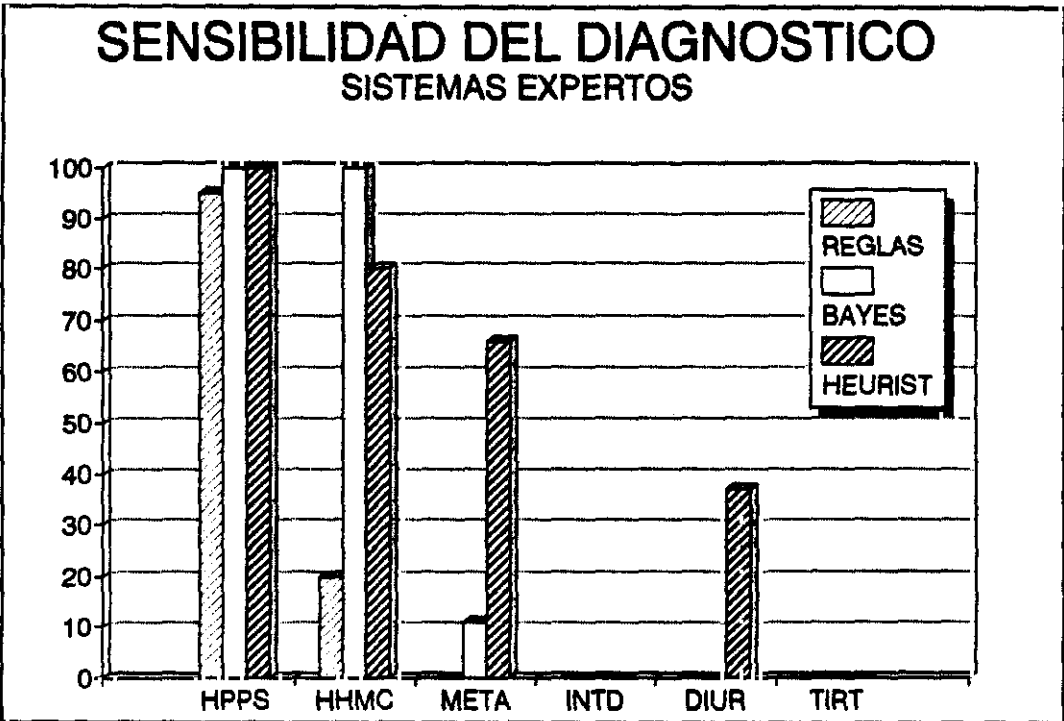


Gráfico 4.47. Sensibilidad del diagnóstico de los tres modelos de sistema experto.

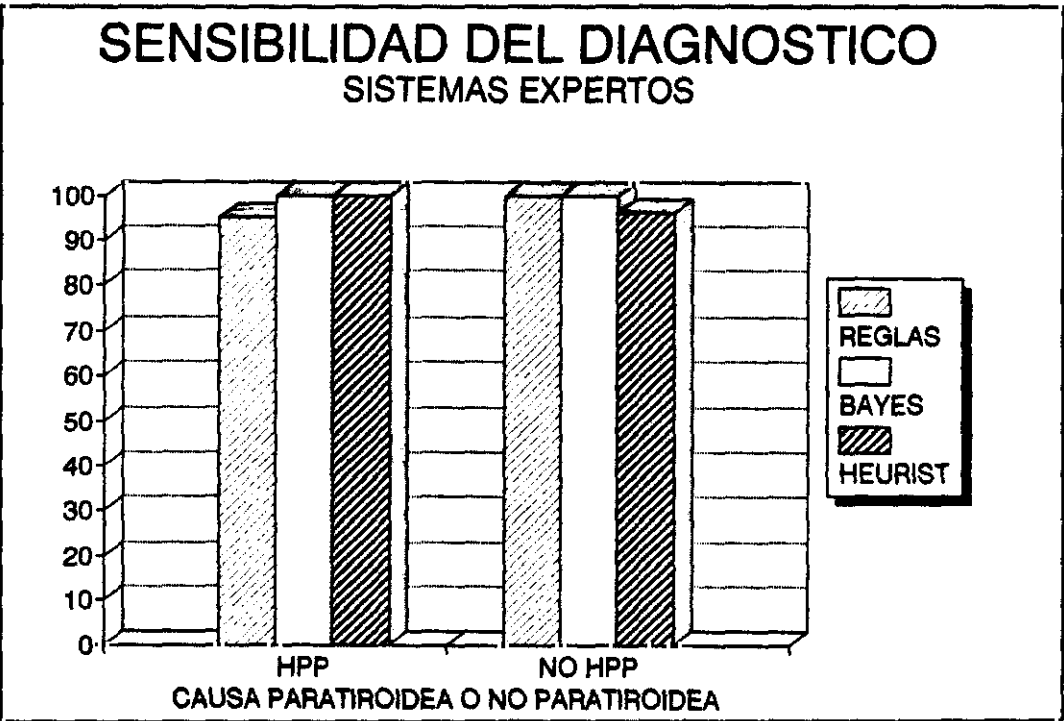


Gráfico 4.48. Sensibilidad del diagnóstico de los expertos agrupados según causa paratiroidea ó no paratiroidea.

RESULTADOS .

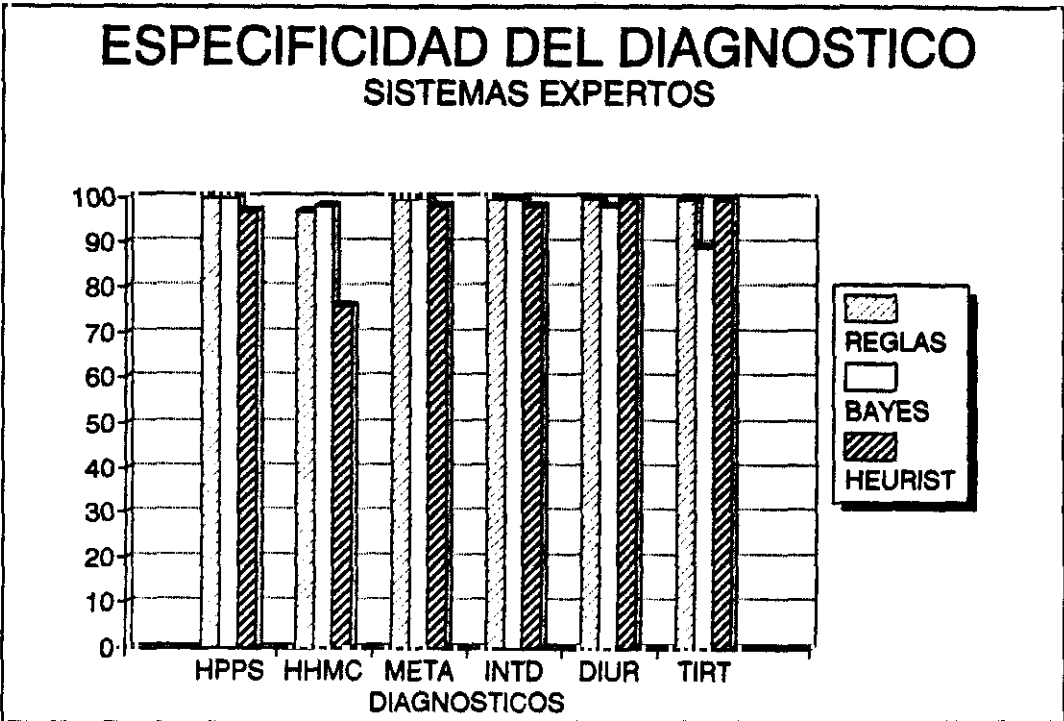


Gráfico 4.49. Especificidad de los diagnósticos por sistemas expertos.

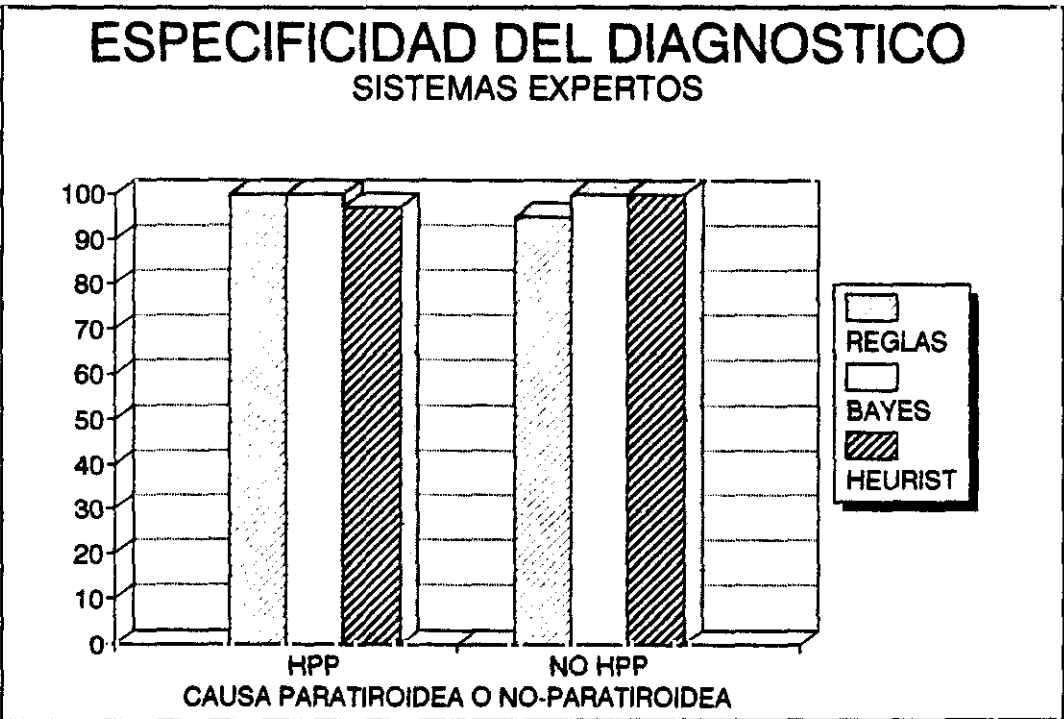


Gráfico 4.50. Especificidad del diagnóstico según causa paratiroidea ó no paratiroidea.

RESULTADOS .

Por tanto , el sistema experto más eficaz , en la configuración actual del programa FOSCAL , es el basado en lógica difusa y con aprendizaje heurístico. Se da también la circunstancia de que su modelo de aprendizaje es particularmente interesante y por ello nos vamos a referir a él , en el resto de la exposición de resultados .

4.3.3. APRENDIZAJE Y COMPORTAMIENTO DEL SISTEMA HEURÍSTICO .

Como se expresó en el capítulo de pacientes y métodos , nuestros casos de hipercalcemia se fueron introduciendo en el programa FOSCAL , por orden alfabético . La base de datos generada y almacenada en el propio programa , se hizo con los diagnósticos de certeza . Los casos sin confirmación diagnóstica (HPPD) se valoraron con el programa , pero en ningún caso , pasaron a constituir parte de su base de conocimiento .

En el gráfico 4.51 se representa el aprendizaje del programa en forma de proporción entre aciertos y preguntas . Con el primer enfermo que correspondía a un caso de HPP , el programa con su base de conocimiento vacía (puesta a 0), acierta por verdadera casualidad , pero su índice de eficacia es del 100 % . Con el segundo caso , que correspondía a una HHM , el programa reconoce un patrón distinto al único que conoce , el hiperparatiroidismo primario , por lo que rechaza ese diagnóstico y elige un segundo que es "casi" por casualidad la HHM , lo que explica sus altos niveles de aciertos al comienzo de su ejecución . En los siguientes casos , el programa va "aprendiendo" nuevos diagnósticos por un procedimiento de prueba y error , sistema de retroalimentación en el que se basa el razonamiento humano , con lo cual va perfilando su base de conocimiento .

Entre los casos 10 y 21 , el índice de aciertos asciende rápidamente por tener diez aciertos consecutivos que corresponden a 6 casos de HPP , 2 casos de hipercalcemia por diuréticos , 1 caso de HHM y otro más de HOL .

RESULTADOS .

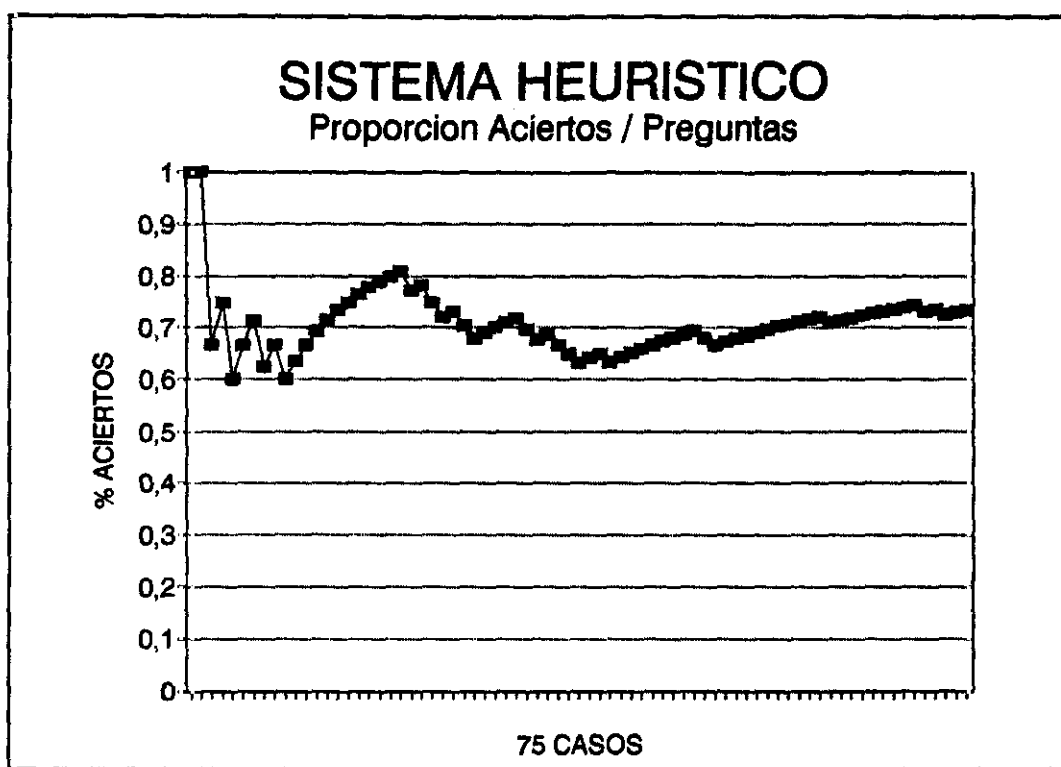


Gráfico 4.51. Proporción de aciertos/preguntas con el uso del sistema heurístico.

A partir del caso 21 , desciende el porcentaje de aciertos por presentarse casos con diagnósticos no reconocidos hasta entonces y sobre todo , por "desorientación" del programa en la discriminación entre la hipercalcemia por diuréticos y la HHM .

En la segunda mitad de los casos , la proporción aciertos/preguntas toma una tendencia ascendente , que podría indicar que el sistema había aprendido suficiente , predominando los aciertos sobre los fallos .

En la primera mitad de casos se obtuvo una proporción de $24/38 = 0,63$ de aciertos/preguntas . En la segunda mitad , la proporción fue de $31/37 = 0,84$, siendo significativa la diferencia con $p < 0,05$. Haciendo el mismo cálculo pero solo con los diagnósticos de certeza , en la primera mitad la proporción fue de $14/25 = 0,56$ y en la segunda mitad $19/26 = 0,73$. En este caso , la diferencia de proporciones no resultó significativa .

RESULTADOS .

El estudio de la tendencia (Gráfico 4.52) nos indica que de continuar la progresión ascendente de los últimos 38 casos , con los 24 siguientes se pasaría de un porcentaje de aciertos/preguntas del 73 % al 81.5 % . Si los casos introducidos fueran 80 , entonces el porcentaje de aciertos/preguntas se acercaría al 100 % , siendo la fórmula que define dicha tendencia :

$$0.639764 + 2.85328 \text{ E-}3 * T$$

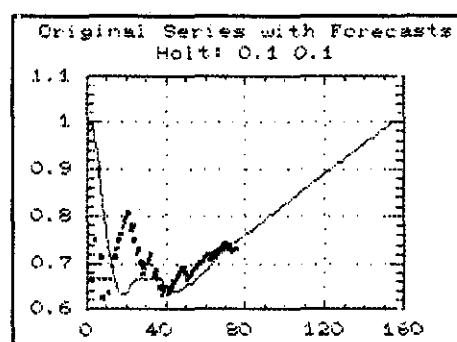
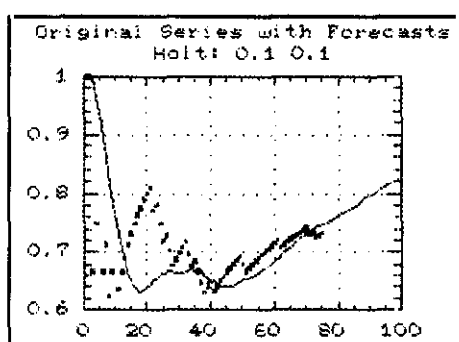
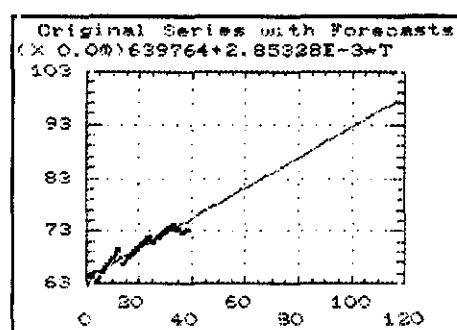
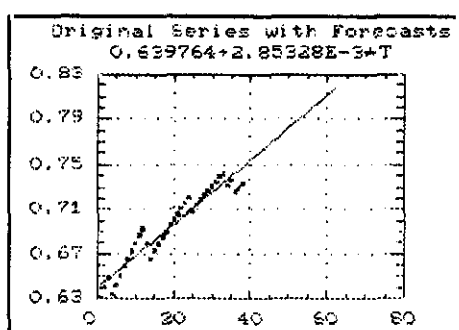


Gráfico 4.52. Análisis de la tendencia.

RESULTADOS .

Otra forma de valorar si la pendiente ascendente de la segunda mitad del trazado , de la curva aciertos/preguntas del sistema heurístico , se debe a aprendizaje , sería la comparación con los resultados de los otros sistemas expertos, que por su diseño no tienen capacidad de aprendizaje . En el gráfico 4.53 se representan los perfiles de los tres expertos , junto a otros dos perfiles obtenidos con sistemas de diagnóstico aleatorio , uno aleatorio simple y otro aleatorio favorecido en frecuencias . De los 5 trazados del gráfico 4.53 , solo el aleatorio favorecido en frecuencias y el bayesiano tienen conocimiento de la frecuencia real de las causas de hipercalcemia .

Comparando los perfiles del gráfico 4.53 , se puede apreciar el paralelismo que existe en el tramo ascendente de la segunda parte del trazado , tanto en los tres sistemas expertos , como en el aleatorio favorecido en frecuencias . Como ninguno de estos sistemas , salvo el heurístico , tienen capacidad de aprendizaje y las respuestas son paralelas , la tendencia ascendente más bien parece debida al predominio de casos "favorables" al reconocimiento (hiperparatiroidismos primarios) que al aprendizaje continuado . Otra forma de valoración sería la sustracción de la curva del sistema heurístico , por el resto de curvas , observándose en el gráfico 4.54 , la horizontalidad manifiesta del trazado , indicando que no hay aprendizaje en esa fase y por tanto , como el sistema heurístico partía con conocimiento nulo , que su aprendizaje lo hizo en la primera mitad de casos .

Respecto a la validación de los resultados del sistema heurístico , en cuanto a que sus resultados no fueran debidos al azar , la comparación con un sistema aleatorio mostró , que la diferencia entre los aciertos de uno y otro sistema , fue significativa con $p < 0,001$, siendo también significativa la diferencia entre los aciertos del sistema heurístico y los alcanzados por los sistemas bayesiano , basado en reglas y aleatorio favorecido en frecuencias ($p < 0,05$) .

RESULTADOS .

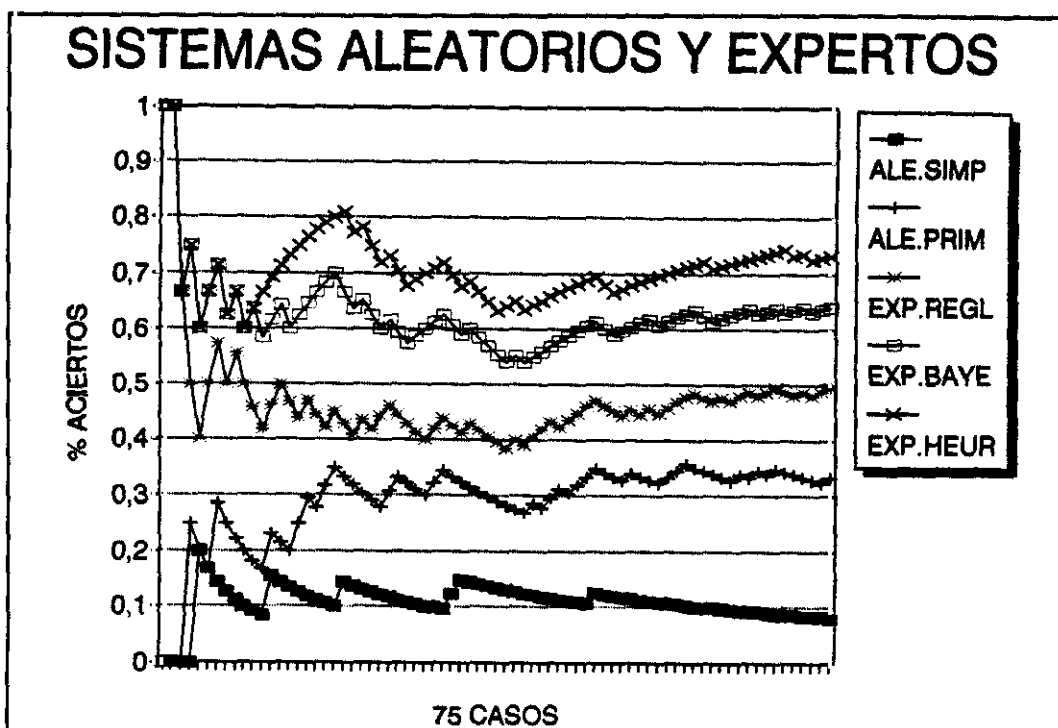


Gráfico 4.53. Comparación de porcentaje de aciertos entre sistemas expertos y aleatorios.

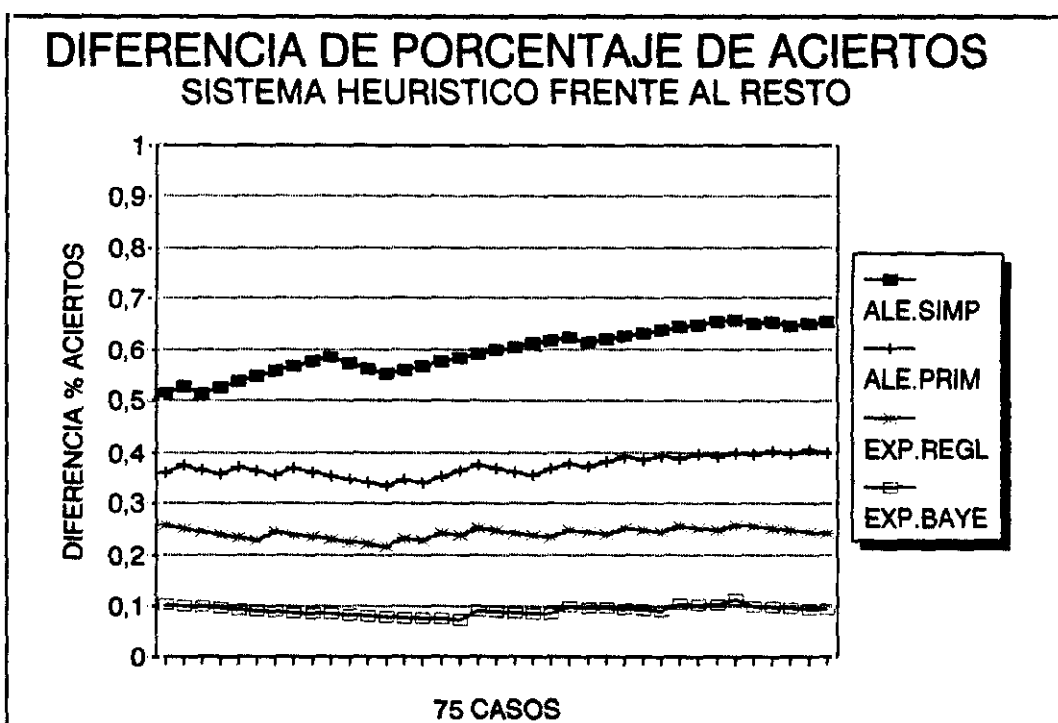


Gráfico 4.54. Diferencia de porcentaje de aciertos entre sistemas expertos y aleatorios.

RESULTADOS .

Resulta de gran interés , el seguimiento del funcionamiento del programa, caso a caso , especialmente de como y por qué se producen los fallos de reconocimiento .

En el gráfico 4.55 puede verse como el patrón del hiperparatiroidismo primario , es reconocido desde el principio y no se produce ningún fallo en los casos de HPP confirmados histopatológicamente . En los casos de HPP sin confirmación anatomopatológica , se producen dos errores consecutivos en sendos casos con disminución del aclaramiento de creatinina , que son erróneamente diagnosticados de HHM . Los verdaderos casos de HHM son bien reconocidos por el programa , excepto el caso final , en el que los índices de Lo Cascio y Fraser indicaban HPP , con lo que el programa rechaza los patrones que conoce del HPP y de la HHM , diagnosticando erróneamente el caso de hipercalcemia humoral tipo linfoma .

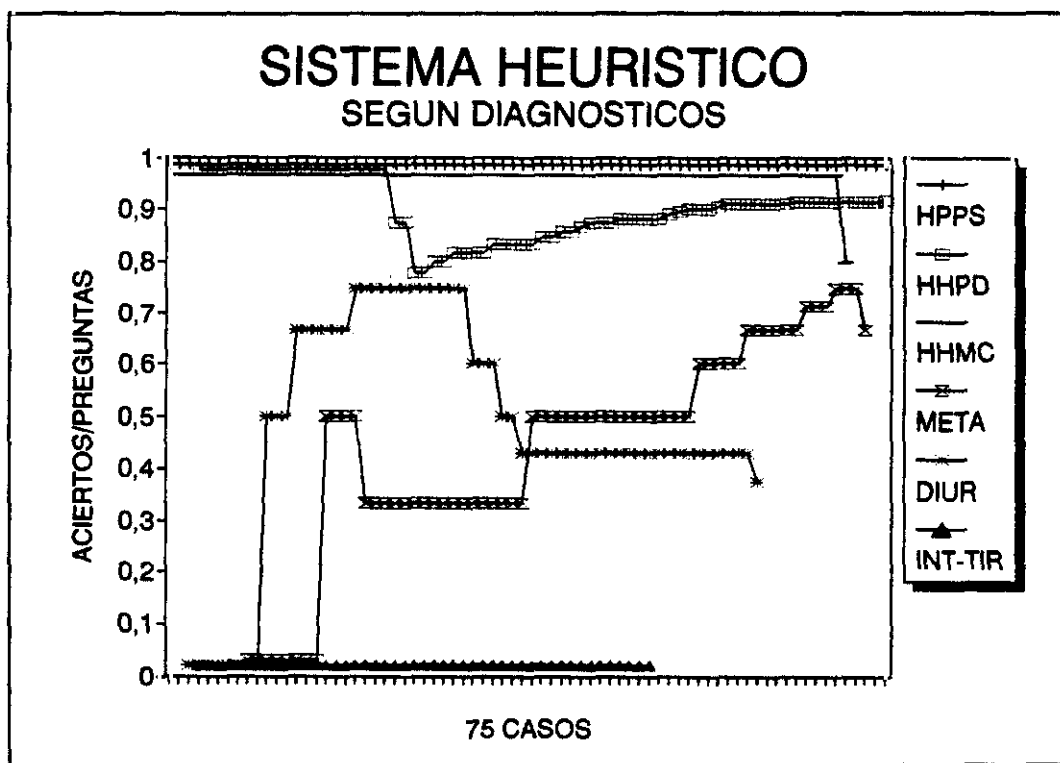


Gráfico 4.55. Comportamiento del sistema heurístico durante el aprendizaje .

RESULTADOS .

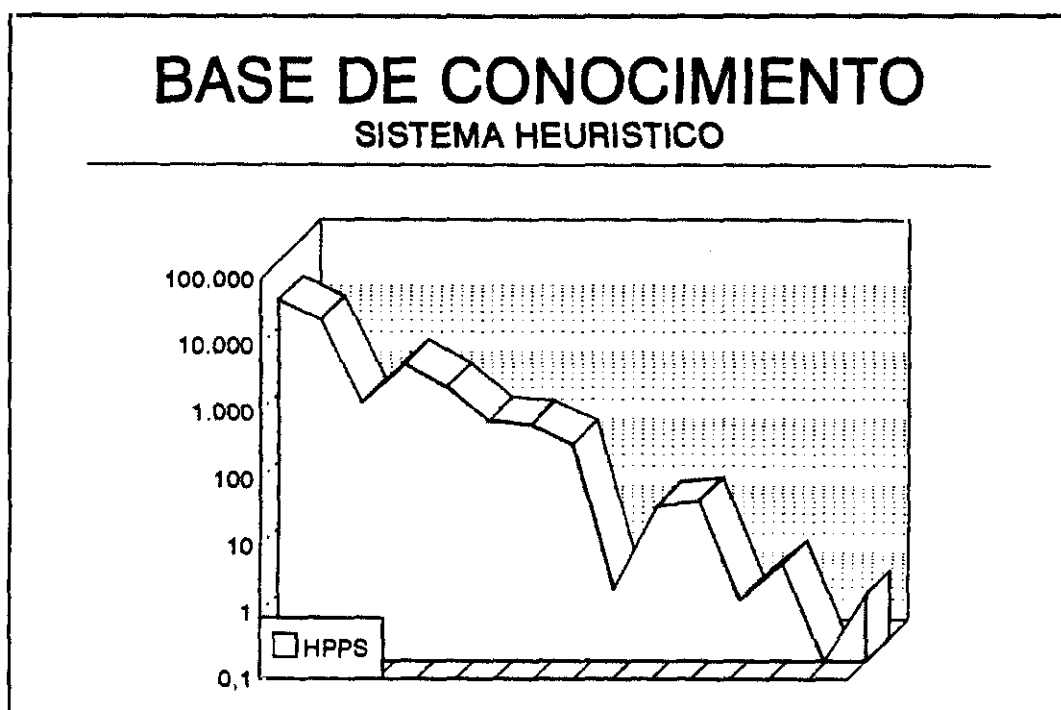


Gráfico 4.56. Base de conocimiento del s. heurístico para el HPP .

Ejemplo de aprendizaje por el programa lo tenemos en el caso de las hipercalcemias por metástasis óseas . El programa comienza no reconociendo el perfil de la enfermedad y tras unos titubeos , lo reconoce y acierta la mayoría de casos restantes , excepto el último que lo diagnostica erróneamente de HHM .

En el caso de la hipercalcemia por diuréticos , el programa aprende el perfil de la enfermedad , pero a partir del quinto caso , se "desorienta" y confunde el resto de diagnósticos , asignándoles a todos ellos el diagnóstico de HHM .

El programa no fue capaz de reconocer ningún caso de hipercalcemia por tirotoxicosis ni por intoxicación por vitamina D . En el caso de la tirotoxicosis , los casos fueron diagnosticados de : 1. Intoxicación por vitamina D ; 2 , 3 y 5. HOL ; 4 y 6. HHM y 7 HPP . En los casos de intoxicación por vitamina D , los diagnósticos del programa fueron : 1. HHM y 2. HOL .

RESULTADOS .

En resumen , el sistema heurístico fue muy eficaz en el reconocimiento del HPP . El programa fue eficaz en el reconocimiento de las hipercalcemias asociadas a malignidad , tanto por HOL , como por HHM y solo moderadamente eficaz en las hipercalcemias por diuréticos . El programa en su versión actual no fue capaz de reconocer los perfiles de las hipercalcemias por tirotoxicosis y por intoxicación por vitamina D .

El reconocimiento de la enfermedad por el sistema heurístico se realiza por similitud del caso problema , con los perfiles de enfermedad que el programa ha ido creando con su experiencia anterior . En el gráfico 4.56 se representa el perfil del HPP y en el gráfico 4.57 los perfiles de las enfermedades reconocidas por el programa , tras los 51 casos de certeza . El funcionamiento se puede comparar con el intento de abrir una cerradura , con un manajo de llaves , se van probando una a una , hasta la primera llave que abre la cerradura . Una llave puede por similitud abrir una cerradura aunque no sea la llave específica . La mejora de los valores discriminantes , tanto en su elección como en su escala representativa , haría mejorar los resultados .

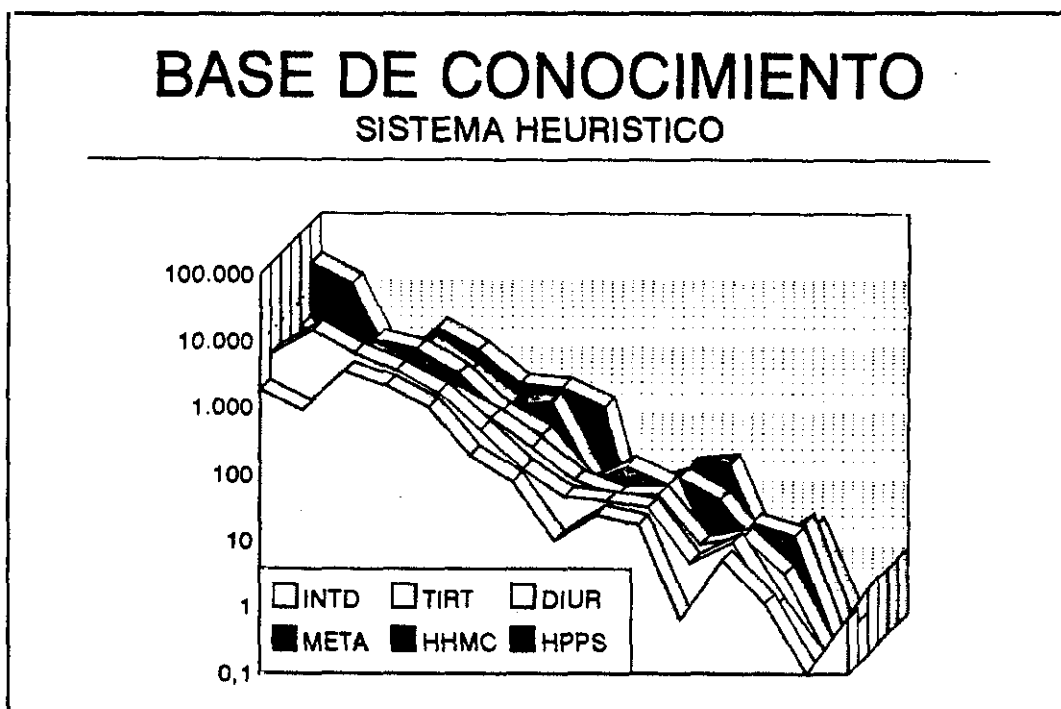


Gráfico 4.57. Base de conocimiento del s. heurístico para varios diagnósticos .

5. Discusión

En nuestra experiencia , las causas más frecuentes de hipercalcemia son las de naturaleza benigna , que son 4,7 veces más frecuentes que las asociadas a las enfermedades malignas . De todas las causas , la más frecuente es el hiperparatiroidismo primario que justifica por sí solo , el 58,6 % de los casos , mientras que las asociadas a malignidad son apenas el 18,6 % . En la experiencia de casi todos los autores , es mayor la incidencia de hipercalcemias asociadas a malignidad , en el medio hospitalario ^{13 18 222 241 341} . Pensamos que hay dos razones para que en nuestros enfermos , no se cumpla la proporción esperable entre las causas benignas y malignas :

1. La selección de hipercalcemias se ha hecho con los datos del archivo del Servicio de Endocrinología y no con los del archivo general del Hospital . Ello ha sido así, porque en este último se recogen fundamentalmente diagnósticos por enfermedades más que por complicaciones de las mismas , como puede ser la hipercalcemia .

2. En nuestro área sanitaria , los enfermos que requieren asistencia especializada , son remitidos desde la consulta de Medicina primaria a la consulta externa del Hospital , al no existir escalón intermedio de especialidades médicas. Ello condiciona el predominio de consultas de enfermos ambulatorios sobre las de enfermos hospitalizados . Por ejemplo , los datos de la Memoria de 1988 reflejan que los enfermos atendidos en consulta externa fueron 8.121 frente a los 351 ingresos y las 1.710 interconsultas efectuadas , lo que hace una relación entre enfermos externos/internos de 3,94 .

DISCUSIÓN .

Como ha sido señalado por todos los autores desde Boonstra y Jackson , la frecuencia del diagnóstico de hipercalcemia aumentó con la introducción sistemática de los autoanalizadores en la práctica clínica ^{330 341 358} . En efecto , en nuestra experiencia ambas circunstancias ocurrieron en 1985 , elevándose la incidencia media de diagnóstico de 1,8 casos/año a 10 casos/año (Gráfico 4.2). El "aparente" descenso del número de casos en 1993 , se debe a que es un año incompleto , puesto que la recogida de datos terminó en junio de ese año . De hecho , en los 12 meses siguientes , se han estudiado 15 nuevos casos de hipercalcemia , de ellos 53,3 % correspondían a hiperparatiroidismos primarios y 40 % a hipercalcemias asociadas a malignidad .

La hipercalcemia por diuréticos tiende a disminuir su incidencia . En nuestra serie , el 75 % de los casos de esta etiología , fueron anteriores a 1990 . Pensamos que ello es debido al empleo de nuevos fármacos en el tratamiento de la hipertensión arterial , como los antagonistas del calcio y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina .

5.1. DATOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS.

5.1.1. Edad , sexo y tiempo de evolución de la hipercalcemia .

Los casos de hipercalcemia predominaron en el período de la vida alrededor de los 60 años . Ello es lógico al ser esa edad , la de mayor incidencia del HPP y de las hipercalcemias asociadas a malignidad ^{18 222 358} , enfermedades que por sí solas constituyen el 77 % de nuestros casos . La edad observada en los enfermos con hipercalcemia por hipertiroidismo fue significativamente inferior a la del grupo de HPP ($p < 0,001$) y a la del grupo de hipercalcemias asociadas a malignidad ($p < 0,05$) . Por sexos , La frecuencia fue mayor en la mujer , especialmente en el hiperparatiroidismo primario , aunque la diferencia no resultó significativa .

Respecto al tiempo de evolución conocida de la hipercalcemia , nuestros datos están de acuerdo con el criterio de cronicidad , característico del hiperparatiroidismo primario ^{347 348 349} , puesto que este diagnóstico se asoció con tiempos de evolución superiores al año , a diferencia del resto de las causas ($p < 0,01$) .

5.1.2. Motivos de consulta y asociaciones .

Los motivos de consulta más frecuentes fueron: la litiasis renal en el 40 % de los casos de hiperparatiroidismo primario y un síndrome maligno en el 60 % de los casos de hipercalcemia asociada a malignidad .

5.1.2.1. Hiperparatiroidismo primario y cáncer .

Las dos situaciones más difíciles de resolver en el diagnóstico diferencial de las hipercalcemias , son la coexistencia de insuficiencia renal , que anula la validez de la mayoría de pruebas analíticas , salvo la determinación de PTH-i y la asociación de hiperparatiroidismo primario y cáncer ^{377 378} . Fueron Palmer et al. ³⁷⁹ quienes establecieron que los enfermos hiperparatiroides , tenían significativo aumento de riesgo para desarrollar tumores malignos . Este hecho tiene interés tanto para el endocrinólogo como para el oncólogo :

- Para el endocrinólogo porque debe recordar que los tumores que se asocian con mayor frecuencia al hiperparatiroidismo , son los de origen gastrointestinal , endocrino (especialmente carcinoma tiroideo) , carcinoma renal ³⁸⁰ y sobre todo, carcinoma de mama ³⁸¹ , conociéndose también la asociación a mieloma múltiple ^{382 383 384} .

- Para el oncólogo porque hasta el 4 % de los tumores malignos tienen hipercalcemia por hiperparatiroidismo primario asociado , lo cual requiere tratamiento específico y condiciona un mejor pronóstico , pues de otro modo , la hipercalcemia causada por el tumor maligno , tiene un futuro mucho más sombrío.

En nuestra serie , solo existe un caso de asociación de HPP y tumor maligno , precisamente a carcinoma tiroideo de células de Hürthle , diagnosticado en la misma intervención en la que se resecó un adenoma paratiroideo responsable del HPP . Aunque no conocemos otros casos , el seguimiento temporal de nuestros enfermos no es muy amplio y sin embargo , los estudios de asociación entre HPP y cáncer , son característicamente muy prolongados en el tiempo ³⁷⁹ .

5.1.2.2. HPP y déficit neurológico en miembros inferiores .

Dos casos del grupo de hiperparatiroidismos primarios sin confirmación histopatológica , presentaban déficit motor en miembros inferiores . Un caso con paraplejía , secundaria a meningioma espinal , confirmado histopatológicamente y otro caso de paraparesia por "tumor" de cola de caballo , diagnosticado en otro Centro de lipoma mediante técnicas de imagen , no constando confirmación anatomopatológica .

No es excepcional la publicación de casos de hiperparatiroidismo primario con compresión medular por tumores pardos ^{385 386 387} , cursando clínicamente con paraplejía ^{388 389} o ciática ³⁹⁰ . En el HPP puede también existir afectación vertebral de columna cervical , semejante radiológicamente a la osteomielitis , si bien este proceso es más característico del hiperparatiroidismo secundario , especialmente en los enfermos en diálisis por insuficiencia renal ³⁹¹ .

5.1.2.3. Tumores malignos hipercalcemiantes .

Las neoplasias malignas asociadas con hipercalcemia resultaron en nuestra serie , similares a las más frecuentemente descritas en la literatura ^{53 202 222 392} ; carcinomas epidermoides en el 60 % de las hipercalcemias humorales y carcinoma de mama metastásico y mieloma múltiple en el 56 % y 44 % respectivamente , de las hipercalcemias osteolíticas . Un caso de HHM se asociaba a tumor dermoide ovárico malignizado . La HHM se ha descrito en gran variedad de tumores ováricos , siendo los más frecuentes los carcinomas de células claras , seguidos del cistadenocarcinoma ³⁹³ y del disgerminoma ³⁹⁴ .

Otro de nuestros casos de HHM se asociaba a carcinoma primitivo de hígado . Panesar et al. encontraron que el 7 % de los enfermos con hepatocarcinoma, desarrollaban hipercalcemia por mecanismo humoral y el 29 % , aún con normocalcemia , tenían supresión de la PTH ³⁹⁵ .

5.1.3. Litiasis renal y osteopatía .

Litiasis renal se presentó en el 65 % de nuestros enfermos hiperparatiroides confirmados histopatológicamente , en el 50 % de los HPP sin confirmación y tan solo en el 9,6 % de las hipercalcemias no paratiroides , siendo la diferencia de proporciones , entre el primer y tercer grupo , significativa con $p < 0,001$. Hace unos años , la frecuencia de afectación renal en el HPP se estimaba entre el 60 y 70 % de los enfermos , siendo la sintomatología más frecuente de la enfermedad . Actualmente se estima su incidencia en el 5-20 % de los casos ³⁹⁶ , debido a la mayor frecuencia del diagnóstico de casos asintomáticos y formas precoces de la enfermedad . Como en nuestros casos , la frecuencia de litiasis en el conjunto de HPP confirmados y no confirmados , que incluyen los casos asintomáticos , es de 56,8 % , hace pensar que en nuestro área asistencial exista un gran número de enfermos asintomáticos , aún no diagnosticados .

Signos radiográficos de resorción ósea , se encontraron en el 30 % de los HPP confirmados y en el 12,5 % de los HPP sin confirmar . Considerando afectación ósea de forma inespecífica , no se encontró diferencia significativa entre las frecuencias de osteopatía , en las causas paratiroides y no paratiroides de hipercalcemia . Dadas las diferencias clínicas entre la afectación metastásica tumoral y la osteopatía del hiperparatiroidismo primario , excluyendo los casos de hipercalcemia osteolítica local , la diferencia en cuanto a frecuencias de afectación ósea sí resultó significativa ($p < 0,01$) .

Se considera poco frecuente en el hiperparatiroidismo primario , la coexistencia en el mismo enfermo , de afectación renal y osteopatía severa ³⁹⁷ , habiéndose comunicado relación entre tamaño del tumor y predominio de manifestaciones óseas o renales ³⁴⁹ . El 15 % de nuestros enfermos , tenían signos radiográficos de resorción ósea y litiasis , otro 15 % tenían lesiones óseas sin litiasis , 50 % tenían litiasis sin osteopatía y 20 % no tenían ninguna de las dos , aunque las diferencias no resultaron significativas . Respecto a las manifestaciones clínicas en relación al tamaño del tumor y al igual que en la descripción de Broadus ³⁴⁹ , la litiasis renal se asoció con las lesiones más pequeñas (media 2,3 gr de peso) y la osteopatía se asoció con los tumores de mayor tamaño (media 8,2 gr de peso) , en ambos casos con $p < 0,05$.

DISCUSIÓN .

5.1.4. Gastropatía , depresión y función renal .

El antecedente de úlcera péptica es muy frecuente en el HPP pero aunque la hipercalcemia parece estimular la secreción gástrica , no está totalmente aclarada la existencia de una relación causal entre las dos entidades , pudiéndose tratar simplemente de la asociación fortuita de dos enfermedades frecuentes ^{396 358} . En nuestra experiencia se registró el antecedente de patología gastroduodenal en el 50% de los HPP , frente a solo 6,5 % en las causas no paratiroideas de hipercalcemia , diferencia que resultó significativa con $p < 0,001$.

Depresión psíquica o antecedentes de la misma , se consignaron en el 15% de los HPP , siendo significativa la diferencia con las causas no paratiroideas de hipercalcemia ($p = 0,05$) . Por el contrario no se obtuvo diferencia significativa en cuanto a la presencia de insuficiencia renal , entre las causas paratiroideas y no paratiroideas de hipercalcemia .

5.1.5. Factores de riesgo vascular .

En los últimos años se ha establecido que la hipercalcemia crónica disminuye la expectativa de vida , por aumento de los factores de riesgo cardiovascular , especialmente la hipertensión arterial ³⁹ . La hipertensión arterial se presenta en el 30-50 % de los enfermos con HPP ²²² , estimándose que su incidencia es de 2 a 4 veces más frecuente que en la población general , ajustada a edad y sexo ³⁹⁶ . En nuestros enfermos, el 45 % de los hiperparatiroideos , tenían cifras tensionales por encima de los valores normales . Excluido el subgrupo de tomadores de diuréticos , que en su mayoría lo eran por hipertensión arterial , encontramos asociación significativa entre hipertensión e hiperparatiroidismo primario , frente al resto de causas de hipercalcemia ($p < 0,01$) .

Uden et al. consideraron que el desarrollo de HTA en el HPP , era 1,7 veces más frecuente en los enfermos mayores de 60 años , que en los que no llegaban a esa edad ⁶⁰ . En nuestros casos la edad media de los enfermos con HTA fue de 60,7 años , mientras que fue solo de 56,8 años en los que no tenían HTA, aunque la diferencia no resultó significativa .

DISCUSIÓN .

La mayor incidencia de diabetes mellitus e insulino-resistencia en el hiperparatiroidismo ^{65 66}, han sido también relacionadas con el aumento de riesgo cardio-vascular . En nuestra serie , no se encontró diferencia significativa en la incidencia de diabetes mellitus , entre el grupo de HPP y el resto de causas de hipercalcemia , ni siquiera al excluir el subgrupo de tomadores de diuréticos , que estaba formado en su mayoría , por diabéticos hipertensos .

5.1.6. Patología pancreático-biliar .

Aunque es poco conocida , existe asociación entre el HPP y la formación de cálculos biliares radio-opacos , especialmente en enfermos jóvenes ³⁹⁸ . En nuestros casos , sin realizar expresamente exploración del árbol biliar , simplemente en la anamnesis , se recogió el antecedente de colecistectomía en el 20 % de los casos de HPP , resultando significativa la diferencia con respecto al resto de hipercalcemias ($p < 0,05$) .

La pancreatitis aguda , de la que no existió ningún caso en nuestra serie , se asoció en el pasado , a las hipercalcemias pronunciadas de origen paratiroideo y no paratiroideo . En la década de los 60 , la incidencia de pancreatitis en las series de HPP era del 7 al 12 % de los casos . Por el contrario , en las series más recientes , la incidencia de pancreatitis no llega al 1 % . Ello ha llegado a cuestionar el que realmente existiera asociación causal entre hipercalcemia y pancreatitis , aunque la mayor frecuencia del diagnóstico precoz del HPP y por tanto la disminución de los casos de hipercalcemia severa , que son los que se asocian con pancreatitis, habría hecho disminuir la frecuencia de la misma ³⁹⁹.

5.1.7. Patología tiroidea .

La patología tiroidea , funcional y sobre todo nodular , asociada al hiperparatiroidismo primario , es un hecho reconocido y frecuente ^{400 401} , que exponemos de forma separada , aunque en su génesis pudieran estar relacionadas y ser una causa de la otra :

DISCUSIÓN .

1. La demostración de patología nodular tiroidea en el HPP , utilizando ecografía ocurrió en 28 % de los casos de Kairaluoma et al ⁴⁰² . La frecuencia puede ascender hasta el 46,6 % utilizando eco-Doppler color ⁹⁴ y hasta el 48 % , con el empleo combinado de ecografía y resonancia magnética ⁴⁰³ . Basados en hallazgos quirúrgicos , Attie y Vardhan describieron 26 % de lesiones nodulares tiroideas en el HPP ⁴⁰⁴ . La menor sensibilidad de los hallazgos quirúrgicos , con respecto a cualquiera de las técnicas señaladas , se podría explicar porque estas permiten localizar pequeños nódulos profundos que podrían pasar desapercibidos a la visualización y palpación por el cirujano . Por otra parte , hay que tener en cuenta que la incidencia de nódulos tiroideos , en series de autopsias de población general , llega a ser del 50 % y que la frecuencia se incrementa linealmente con la edad ⁴⁰⁵ . En un reciente artículo , Fedorak et al. utilizando material de necropsias , no encontraron diferencia significativa en la frecuencia de patología benigna tiroidea , entre enfermos con HPP y controles . Por el contrario , sí encontraron diferencia significativa , en cuanto a la mayor frecuencia de carcinomas tiroideos , no medulares , en el hiperparatiroidismo primario ⁴⁰⁶ .

En nuestros enfermos hiperparatiroides , encontramos patología nodular tiroidea en el 40 % de los casos , especialmente afectación multinodular , frente a solo en el 9,6 % de las hipercalcemias no paratiroides . Sin embargo ambos grupos no son homogéneos en cuanto a edad y a exploraciones cervicales efectuadas . Excluyendo los casos de hipercalcemia por hipertiroidismo , que tenían edad significativamente menor y los casos en los que la patología tiroidea se encontró con motivo de las pruebas de localización del HPP , las frecuencias corregidas fueron de 35 % en los HPP y de 9 % en el resto , siendo la diferencia significativa con $p < 0,05$.

Como se expresó en el apartado 5.1.2.1. acerca de la asociación de HPP y cáncer , uno de los tipos tumorales que se asociaban al HPP eran precisamente los tumores tiroideos ^{381 406} . En los enfermos hiperparatiroides , la proporción de malignidad de los nódulos tiroideos fue de 6 % para Gooding y Clark ⁹⁴ , 13 % para Attie y Vardhan ⁴⁰⁴ , elevándose la proporción hasta 31 % , cuando existían antecedentes de irradiación cervical ²⁷ , siendo en este caso mayor la probabilidad de desarrollar carcinomas papilares ^{28 29} . En nuestros casos , sin antecedentes de irradiación , la frecuencia de malignidad en los nódulos tiroideos fue del 12,5 % .

DISCUSIÓN .

Las causas de la asociación patológica tiroidea-paratiroidea se han relacionado sobre todo , con alteraciones funcionales del tiroides :

- La elevación de TSH podría contribuir al desarrollo del HPP . Ello explicaría la mayor frecuencia de hipotiroidismo e hiperparatiroidismo tras la irradiación cervical , la administración crónica de litio ⁴⁰⁷ y la no infrecuente coincidencia de HPP y tiroiditis de Hashimoto ⁴⁰⁸ .

- Para Smith et al. la causa sería la excesiva respuesta de la TSH a la TRH, in vivo , mediada por el exceso de niveles de calcitriol , frecuentemente elevados en el HPP ⁴⁰⁹ .

2. En las hipercalcemias se han descrito diversas alteraciones funcionales tiroideas :

- En las hipercalcemias establecidas , tanto por HPP como en las asociadas a malignidad , Gillet et al. encontraron valores bajos de TSH basal ⁴¹⁰ .

- Higashi et al. encontraron en el HPP , niveles normales de T3 y T4 y descendidos de rT3 , normalizandose tras la paratiroidectomía . Por el contrario en la hipercalcemia asociada a malignidad , los niveles de T3 y T4 eran bajos y elevados los de rT3 . Estos autores propusieron que la determinación de dichos perfiles , podrían ser útiles en el diagnóstico diferencial de las hipercalcemias ⁴¹¹ .

- La asociación de hipertiroidismo e hiperparatiroidismo es muy poco frecuente ⁴¹² , excepto si existe antecedente de irradiación cervical ⁴¹³ .

- Tras la cirugía paratiroidea es frecuente el desarrollo de una tirotoxicosis bioquímica asintomática , que se atribuye a la liberación de hormonas tiroideas durante la manipulación quirúrgica del tiroides ⁴¹⁴ .

Por último , en las relaciones tiroides - paratiroides es útil conocer que el hipotiroidismo puede enmascarar las manifestaciones bioquímicas del HPP y solo manifestarse este , tras la reposición hormonal con tiroxina ⁴¹⁵ . Por otra parte y dada la frecuencia de asociación de patología tiroidea y paratiroidea , es también de interés recordar , que la cirugía paratiroidea está dificultada si ha existido cirugía cervical previa ⁴¹⁶ .

DISCUSIÓN .

5.1.8. Determinaciones analíticas .

Coincidiendo con la experiencia de Fiskén et al. , según la cual , con mayores cifras de calcio sérico , aumenta la posibilidad de que la causa de hipercalcemia sea un tumor maligno ¹³ , en nuestros casos , las mayores cifras de calcemia y de calcio iónico , correspondieron a las hipercalcemias asociadas a malignidad . La determinación de calcio iónico , en lugar del calcio total , en las hipercalcemias leves , aumenta la discriminación entre los casos de HPP y los normales ²² . En hipercalcemias de mayor intensidad , la determinación de calcio iónico aumenta la discriminación entre los casos de HPP y las hipercalcemias malignas , debido a la tendencia a la hipoalbuminemia en estas últimas ¹³ . En nuestra experiencia , el empleo de calcio iónico aumentó la separación de los valores medios , sobre los obtenidos con el calcio total , en 8,8 % entre las causas paratiroides y las debidas a HHM y en 4 % entre las paratiroides y las causadas por HOL .

Respecto al fósforo sérico , ha sido discutida su utilidad en el diagnóstico diferencial de las hipercalcemias tanto por los valores descendidos que se encuentran en las hipercalcemias humores por producción de PTHrP como por los valores normales que se pueden encontrar en algunos casos de HPP ³⁶ . Nuestros datos muestran diferencia significativa entre las fosforemias del HPP y las encontradas en las enfermedades malignas ($p < 0,01$) . Aisladamente la diferencia también fue significativa entre el HPP y la HOL ($p < 0,001$) , entre la HHM y la HOL ($p < 0,05$) e incluso entre el HPP y la HHM ($p < 0,05$) .

La prueba individual de mayor utilidad en el diagnóstico diferencial de las hipercalcemias es sin duda , la determinación de PTH-i ³⁴² . En nuestro medio se dispuso de su determinación a partir de 1992 , por lo que disponemos de muy pocos resultados en el período de recogida de datos y por eso todas las referencias a determinaciones de PTH , se refieren al fragmento carboxiterminal de la hormona . Las cifras obtenidas de PTH-c en el HPP mostraron valores significativamente mayores que las obtenidas en el resto de hipercalcemias ($p < 0,01$) , sin embargo la sensibilidad y especificidad de la prueba fueron solo de 83,3 % y 89,6 % respectivamente .

En nuestra experiencia , las pruebas de laboratorio , consideradas individualmente , con mayor sensibilidad diagnóstica , fueron : TmP/GFR e índice

DISCUSIÓN .

cloro/fósforo (94,4 %) , AMPc nefrogénico (88,9 %) , cloro (88,8 %) y PTH-c (83,3 %) . Las pruebas de mayor especificidad fueron : Bicarbonato (100%) , ph (96,5 %) , PTH-c (89,6 %) , TmP/GFR e índice cloro/fósforo (82,7%) .

Para Díaz et al. las determinaciones más sensibles en el diagnóstico del HPP (antes de la determinación de PTH-i) fueron : PTH-mm (100 %) , calcemia (83 %) , excreción de calcio en ayunas (ECA) , TmP/GFR y PTH-c (75 %) . Las más específicas , en la experiencia de dichos autores , fueron : calcemia y ECA (100 %) , PTH-mm (91 %) , TmP/GFR (83 %) y PTH-c (66 %) . Las de mayor utilidad diagnóstica , fueron : PTH-mm (95 %) , calcemia (91,5 %), ECA (87,5 %), TmP/GFR (79 %) y PTH-c (70,5 %) ⁴¹⁷ Asimismo antes de la disponibilidad de la medición de la PTH-i , para Nikkila et al. las determinaciones individuales más útiles en el diagnóstico del HPP , fueron las concentraciones séricas de calcio , fósforo , cloro y pth ⁴¹⁸ .

En un estudio exhaustivo , Lacher et al. ³³⁶ empleando análisis discriminante lineal , logístico y cuadrático llegaron a la conclusión de que la albúmina era el mejor discriminante elemental , entre las causas paratiroideas y las asociadas a malignidad , con efectividad del 81 % . En una comunicación posterior , al comprobar que la distribución de los valores de PTH-c , no se ajustaban a una distribución normal , empleando método de partición recursiva , no paramétrico, consiguieron efectividad discriminatoria del 85,4 % empleando PTH-c en lugar de albúmina ⁴¹⁹ .

Boyd y Ladenson ³²⁹ tras analizar 18 pruebas de laboratorio , concluyeron que ninguna de ellas de forma aislada , superaba el 81 % de asignaciones correctas entre HPP e hipercalcemias malignas , siendo las pruebas de mayor utilidad : albúmina , PTH-c , ph , colesterol , cloro , FAL , fósforo e índice CL/P .

Por último , respecto al valor diferencial de la presencia de anemia que aunque se considera más frecuente en las hipercalcemias malignas , puede existir hasta en el 38 % de los enfermos hiperparatiroideos ⁴²⁰ , en nuestra serie se presentó en 9,5 % de los HPP , frente al 50 % en los casos de hipercalcemia asociada a malignidad , diferencia que resultó significativa ($p < 0,01$) . El origen de la anemia en el hiperparatiroidismo primario puede ser múltiple ⁴²⁰:

DISCUSIÓN .

- La más frecuente es la anemia de tipo crónico , debida a la propia hipercalcemia, insuficiencia renal , nefritis intersticial o hipertensión arterial .
- Alteración del 2,3 difosforoglicerato , inducido por la hipofosforemia .
- Mielofibrosis por exceso de PTH .
- Hemorragia gastroduodenal o estudios hematológicos exhaustivos .

5.2. Discriminantes matemáticos .

En la tabla 5.1 se comparan los resultados de nuestra experiencia en el uso de discriminantes matemáticos , constando en dicha tabla , el número de variables utilizadas en el cálculo , los resultados originales según su autor y el resultado tras la aplicación con nuestros datos . Los discriminantes utilizados fueron los seis incluidos en el programa Foscal (tres de Lafferty ³³² , Wong y Freier ³²⁶ , Lo Cascio et al. ³³⁰ y Fraser-Watson ³²⁸) , así como el discriminante modificado de Wong et al. y el discriminante HMC "Gómez Ulla" generado con nuestros propios datos .

TABLA 5.1. Clasificación diagnóstica por discriminantes .

Discriminante	Variables	Clasificación correcta %	
		Artículo original	Casos propios
Lafferty I	4	95	60,7
Lafferty II	4	98	87,1
Lafferty III	5	99	87,1
Wong et al.	4	97	0
Wong et al. (Modif.)	4		86,7
Lo Cascio et al.	7	96	92,1
Fraser-Watson.	6	93	94,1
HMC "Gómez Ulla".	3		95,8

DISCUSIÓN .

En general , la precisión obtenida con la aplicación de cálculos discriminantes , es menor con los casos propios que la descrita en las publicaciones originales , excepto con el discriminante de Fraser-Watson . La razón es la ya apuntada en el capítulo de introducción y que constituía uno de los dos problemas principales , para que el cálculo discriminante , tuviera aplicación general . Se trata del problema de la validación externa de resultados : una fórmula calculada con unos datos , es válida para otros casos con datos generados en iguales condiciones , pero no se garantiza que tenga la misma validez , cuando los datos son externos a ese medio .

De todos los discriminantes empleados , aparentemente el más eficaz es el discriminante propio , que hemos llamado HMC "Gómez Ulla" y que con solo 3 variables , consigue el 95,8 % de asignaciones correctas , lo que es lógico al haber sido generado con nuestros propios datos . No obstante el número de asignaciones correctas , no indica necesariamente su bondad , puesto que la mayor utilidad consiste en discernir entre las hipercalcemias benignas por HPP y las hipercalcemias asociadas a malignidad o como proponía el editorial de la revista Lancet , que constituye el lema de presentación : "Cualquier prueba diagnóstica de la hipercalcemia , si tiene que ser aceptada de forma general , no solo debe tener un buen rendimiento global , sino que además y especialmente , ha de poder identificar a los lobos disfrazados de cordero" ³⁴⁰ .

Por las razones expresadas en el párrafo anterior , pensamos que los discriminantes más útiles son el segundo y tercero de Lafferty , pues aunque el porcentaje de aciertos es de solo 87,1 % para cada uno de ellos , asignan correctamente como hipercalcemias de causa paratiroidea al 100 % de los hiperparatiroidismos primarios y como de causa no paratiroidea al 100 % de las hipercalcemias asociadas a malignidad , tanto por mecanismo humoral como osteolítico . Estos mismos discriminantes , asignan como de causa no paratiroidea al 100 % de las hipercalcemias por tiacidas y por intoxicación por vitamina D . Las dos fórmulas , tan solo fallan al asignar como de causa paratiroidea al 100 % de las hipercalcemias por tirotoxicosis y en una zona muy cercana al punto de discriminación .

Como se acaba de exponer , los resultados obtenidos con el segundo y tercer discriminantes de Lafferty son similares , de forma global y particularizada, si bien con el segundo , se obtienen valores más cercanos al punto de discriminación , lo que podría en otros casos , prestarse a asignación incorrecta o dudosa .

DISCUSIÓN .

Sin embargo , la segunda fórmula discriminante tiene la ventaja sobre la tercera, de su menor coste económico , que calculado por el propio Lafferty , sería 3,3 veces menor .

El discriminante HMC "Gómez Ulla" , generado con nuestros propios datos , obtiene excelentes resultados en cuanto al porcentaje global de asignaciones correctas . De forma particularizada , asigna correctamente el 100 % de todas las causas de hipercalcemia excepto la HHM , lo que constituye su mayor e importante defecto al asignar como no paratiroides al 50 % de las HHM y por tanto , el otro 50 % las asigna incorrectamente como de origen paratiroideo .

Los índices discriminantes de Fraser-Watson y Lo Cascio tienen muy buen porcentaje global de asignaciones correctas , siendo muy eficaces en la clasificación del HPP y de la HOL , pero su nivel de eficacia cae hasta el 60 y 40 % respectivamente , en la clasificación de la hipercalcemia humoral de la malignidad.

Los peores resultados correspondieron al índice original de Wong y Freier al asignar todos los casos como hipercalcemias paratiroides . De las modificaciones propuestas , mientras que el nuevo discriminante calculado por método directo , consigue clasificación correcta de 87,5 % de los casos , la modificación del punto discriminante de 0 a - 6,2 , clasificaría correctamente 92,1 % de todos los casos . Aunque en ambas soluciones los centroides permanecen muy próximos, en esta segunda modificación , se clasificarían correctamente el 100 % de las hipercalcemias por HPP y por tumores malignos , fallando la asignación en el resto de causas .

Aunque el desarrollo de discriminantes fue motivado como se expuso en el capítulo de introducción , por la falta de métodos efectivos en la determinación de PTH , al disponer de ellos , se han seguido publicando fórmulas ³³⁷ y siguen teniendo defensores como el propio Lafferty , argumentando sus ventajas en los fallos de sensibilidad y especificidad que sigue teniendo la medida de PTH-i y sobre todo , por su coste económico muy inferior ³⁴¹ .

DISCUSIÓN .

5.3. MÉTODOS DE LOCALIZACIÓN EN EL HPP .

La sensibilidad de la ecografía en nuestros enfermos hiperparatiroides fue de 52,6 % . La mejora de la instrumentación y la mayor experiencia del ecografista , al ser una técnica operador dependiente , hizo que la sensibilidad aumentara a 72,7 % al considerar las exploraciones realizadas desde 1987 . En la amplia recopilación de Miller et al. ¹¹² la sensibilidad de la ecografía osciló entre 34 y 92 % , con valores medios de 76 % .

Coincidiendo con la experiencia de Barraclough et al. ⁹¹ y en desacuerdo de la de Kohri et al. ⁹⁸ , la ecografía en nuestros casos , resultó más eficaz en la localización de las lesiones de las glándulas paratiroides superiores , que en las inferiores ($p = 0,05$) .

Como limitaciones de la ecografía se han señalado el tamaño de las lesiones , las localizaciones ectópicas sobre todo intratorácicas y la asociación de patología nodular tiroidea ⁹³ . Según nuestros datos , la media del peso de las lesiones localizadas por ecografía fue de 6 gr , frente a los 2 gr de las lesiones que no fueron localizadas , sin embargo la diferencia no resultó significativa . Respecto a la asociación con patología nodular tiroidea , la proporción de ecografías positivas/negativas en presencia de patología nodular tiroidea fue de 5/2, no existiendo tampoco diferencia significativa .

La sensibilidad de la tomografía computadorizada en nuestros enfermos de HPP fue de 85 % y la especificidad de 100 % . En la ya citada revisión de Miller et al. ¹¹² , la sensibilidad de la TC osciló entre 41 y 86 % , por lo que nuestros resultados se pueden considerar como buenos . De acuerdo con la opinión de Stark et al. ⁹⁹ , la TC resultó en nuestra experiencia , especialmente eficaz en la localización de las lesiones ectópicas intratorácicas donde alcanzó una sensibilidad del 100 % . La mayor resolución del TC sobre la ecografía se tradujo en una disminución del tamaño de las lesiones localizadas por ambas técnicas , que de 6 gr de peso medio descendió a 4,8 gr , aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa .

DISCUSIÓN .

La mayoría de autores y de alguna manera la posición " oficial " al ser la recomendada por la Presidencia de la asociación de cirujanos americanos ³⁴⁸ y por las conclusiones de la conferencia de consenso del NIH ¹¹³ , desaconsejan la realización de pruebas de localización preoperatoria en el HPP , argumentando que ninguna prueba supera la sensibilidad de un cirujano experimentado en paratiroides , cuyo porcentaje medio de éxitos se cifra en el 95 % ^{38 116 117 348} . Dichas pruebas de localización quedarían indicadas para los casos de hipercalcemias persistentes o recurrentes .

Los pros y contras de la realización de pruebas de localización previas a la cirugía , han sido ampliamente debatidas en la literatura y resumidas por Miller et al. ¹¹² , que en principio , es contrario a su realización por análisis de la relación entre beneficios y costes :

1. Ventajas de realizar métodos de localización :

- Posibilidad de realizar exploración quirúrgica unilateral , con acortamiento del tiempo quirúrgico y disminución del número de complicaciones del tipo de hipocalcemia y parálisis recurrencial .
- Posibilidad de realizar microcirugía o ablación química , dirigida por técnicas de imagen .

2. Desventajas de realizar pruebas de localización :

- Alto coste económico .
- Alta tasa de falsos positivos .
- Dificultad en la detección de glándulas hiperplásicas y
- Menor sensibilidad que los resultados de un cirujano experto .

Actualmente los mayores defensores de la realización de técnicas de localización , previas a la intervención quirúrgica , son los autores que proponen la cirugía unilateral del cuello ^{121 122 123 124 125 126} para seleccionar el lado por el que comenzar la intervención . Otro argumento a favor de la realización de técnicas de localización , es que sus resultados pueden mejorar con la combinación de varias técnicas , llegando a sensibilidades diagnósticas de hasta el 90 % ¹¹⁴ y por tanto , acercandose a la sensibilidad demostrada por los cirujanos expertos . Por otra parte , el empleo de nuevas exploraciones , como la gammagrafía de sustracción con doble contraste de Tc 99 sestamibi e yodo ¹²³ ⁸⁸ o la PET ¹⁰⁶ de forma aislada , alcanzan sensibilidad del 90 % o superior .

A pesar de las grandes dificultades en la cirugía del hiperparatiroidismo primario debidas al tamaño de las lesiones , a la dificultad de distinguir entre las lesiones únicas o múltiples y a la variabilidad de localizaciones , sorprende el porcentaje de curaciones que para cirujanos experimentados , se estima alrededor del 95 % ¹¹⁶ y que puede llegar a ser del 99,5 % ¹¹⁷ . Se calcula que si la experiencia del equipo quirúrgico es menor y realiza menos de 10 intervenciones de paratiroides al año , el índice de curaciones desciende al 70 % ⁴²¹ .

Nuestra opinión sobre la conveniencia de realizar técnicas de localización, especialmente TC , es favorable a realizarlas en nuestro medio de trabajo , donde siempre ha existido más facilidad para disponer de técnicas de imagen que de determinaciones analíticas , basados en que la sensibilidad de la TC es del 85 % frente al 83,5 % de curaciones quirúrgicas y en el alto porcentaje (15,7 %) de localizaciones mediastínicas posteriores , que fueron todas ellas localizadas por TC y resueltas en la primera intervención tras abordaje por toracotomía intercostal .

5.4. HALLAZGOS QUIRÚRGICOS EN EL HPP .

La proporción obtenida entre adenomas e hiperplasias en nuestra serie fue de 95/5 . Por lo tanto el porcentaje de hiperplasias fue algo inferior al habitualmente descrito , que se sitúa entre el 10 y el 15 % de los casos ^{18 34} . La presencia de 1 caso de localización intratiroidea elevó la incidencia en nuestra serie , hasta el 5%, valor superior al referido en la literatura en torno al 2% ^{18 425} , aunque existen autores que cifran su frecuencia en el 4 % ⁴²² .

El hecho más llamativo en nuestra serie es la alta incidencia de localizaciones ectópicas mediastínicas posteriores , que llega a ser del 15,7 % . Como se expuso en el capítulo de introducción , la frecuencia de localizaciones ectópicas oscila según autores , entre 6 y 10 % de los casos de HPP ^{18 349} , existiendo series en las que la incidencia asciende hasta el 23,2 % ⁴² e incluso hasta el 31 % ⁴³ . En la amplia serie de Conn y Gonçalves , el 11,2 % de las lesiones paratiroides tenían localización mediastínica ⁴²³ .

DISCUSIÓN .

Considerando solamente las localizaciones ectópicas mediastínicas del HPP, Clark encontró 18,7 % de localizaciones en mediastino posterior ⁴²⁴ . La mayor experiencia en localizaciones mediastínicas se encuentra en las series de reoperados por hipercalcemia persistente . En estos enfermos la incidencia de localizaciones en mediastino posterosuperior oscila entre el 7,3 % para la Clínica Mayo, el 34 % para Wang et al. y el 37 % para el Hospital de Massachusetts⁴²⁵.

Otra circunstancia de gran interés en nuestros casos , es que 2 de los 3 casos de localización mediastínica posterosuperior , eran quísticos y de aspecto histopatológico muy agresivo , lo que llevó a que inicialmente se diagnosticaran de carcinomas paratiroides , pero que al no cumplir ningún otro de los criterios de Schantz y Castleman ¹⁷⁵ fueron reclasificados como adenomas . Este hecho tiene relación con la observación de Nies et al. sobre los tumores quísticos de paratiroides , que en la experiencia de estos autores constituyen el 4,8 % del total de tumores paratiroides y tienen varias características específicas , como cursar con valores marcadamente elevados de parathormona y fosfatasa alcalina y tendencia a localizarse en el mediastino posterior , llegando a plantear los citados autores , si se trata de una entidad independiente ⁴²⁶ .

5.5. RELACIÓN DEL PESO DEL TUMOR Y OTRAS VARIABLES .

En el apartado 5.1.3. se comentaron las relaciones halladas en nuestra serie entre el peso tumoral y las afectaciones renal y ósea . Respecto a las determinaciones analíticas , el peso del tumor se correlacionó con los valores de calcemia , calcio iónico y AMPc nefrogénico , con coeficientes de correlación de 0,68 , 0,64 y 0,53 respectivamente , todos ellos con significación estadística ($p < 0,05$).

La relación entre nivel de calcemia y tamaño del tumor ha sido motivo de controversia , existiendo fórmulas o reglas para calcular el peso tumoral en función de la calcemia , como la que atribuye elevación de 1 mg de la calcemia por cada gramo de neoplasia ³⁴⁹ .

Fueron Castleman y Mallory en 1935 , los primeros en relacionar el tamaño del tumor y el grado de hiperfunción paratiroidea , si bien sus trabajos han

DISCUSIÓN .

sido criticados por el pequeño tamaño de su muestra . Rutledge et al. encontraron correlación entre calcemia, peso y volumen del tejido paratiroideo en el HPP , sin embargo los coeficientes de correlación fueron bajos , por lo que consideraron que de forma aislada, la calcemia tenía poco valor predictivo del tamaño tumoral ⁴²⁷ . Saadeh et al. encontraron relación entre el volumen del tumor paratiroideo y las determinaciones de calcio , AMPc nefrogénico , PTH aminoterminal y PTH carboxiterminal , aunque solo con esta última existía significación ⁴²⁸ . Saxe et al. obtuvieron correlación significativa entre el volumen del adenoma y el nivel de hipercalcemia , sin embargo individualmente había gran variabilidad de tamaño con niveles similares de calcemia , por lo que en la opinión de estos autores las medidas bioquímicas eran inconsistentes para predecir el tamaño del adenoma ⁴²⁹ .

Williams et al. encontraron correlación positiva entre la medida de PTH-i y el peso del adenoma , pero la correlación desaparecía al excluir dos tumores de la serie de tamaño muy grande ⁴³⁰ . No encontraron ningún tipo de correlación Wagner y Rothmund , para los cuales no había relación significativa entre el tamaño tumoral y los niveles de PTH , calcio , FAL y fósforo ⁴³¹ .

5.6. EVOLUCIÓN POSTQUIRÚRGICA .

En nuestra serie de HPP intervenidos , no se presentaron complicaciones derivadas de la cirugía como parálisis recurrencial ni hipoparatiroidismo definitivo, que en la experiencia de grandes series se presentan en el 2 % y 3 % de los casos , respectivamente ^{148 149} . La evolución de la calcemia postcirugía , siguió el curso esperable , con descenso de la calcemia hasta un mínimo al tercer día , recuperándose a la semana , salvo un caso de hipoparatiroidismo transitorio que duró 3 meses .

5.7. SISTEMAS EXPERTOS .

La única referencia que hemos encontrado sobre aplicaciones informáticas en relación con el metabolismo óseo , es un sistema de ayuda que valora el grado de resorción ósea en los hiperparatiroidismos primario y secundario ⁴⁷ . No conociendo la existencia de aplicaciones basadas en sistemas expertos , para el diagnóstico de hipercalcemias , no podemos comparar nuestros resultados con aplicaciones semejantes , por lo que nuestra referencia ha de ser con los métodos discriminantes que hemos valorado en el apartado 5.2 . Una diferencia esencial con los discriminantes matemáticos , es que estos solamente asignan el origen paratiroideo o no paratiroideo de la hipercalcemia , mientras que nuestros expertos, además de esa primera distinción , asignan un diagnóstico concreto de enfermedad , como puede ser : " hipercalcemia por tiacidas " .

1. Utilidad de los expertos en la asignación del origen de la hipercalcemia como de causa paratiroidea o no paratiroidea .

Los mejores resultados , superiores a los obtenidos con cualquiera de los discriminantes multivariante , se obtuvieron con los sistemas bayesiano y heurístico con 100 % de asignaciones correctas . Hay que matizar que nuestros expertos utilizan 15 variables clínicas , frente al pequeño número , generalmente entre 3 y 5 , que usan los discriminantes . En uno de los primeros intentos de derivar una función discriminante , obtuvimos una fórmula de 16 variables por procedimiento directo , que tenía 100 % de asignaciones correctas . Sin embargo rechazamos dicha función , por no cumplir el principio de parsimonia ⁴³² .

2. Utilidad de los expertos en la asignación del diagnóstico causal de la hipercalcemia .

En el diagnóstico del HPP , los tres sistemas fueron muy precisos , acertando el 100 % de los casos tanto el sistema bayesiano como el heurístico . En el diagnóstico de la HHM , el mejor sistema fue el sistema bayesiano con 100 % de eficacia , seguido del heurístico con 80 % . Por el contrario en la HOL el mejor sistema fue el heurístico con 67 % de aciertos frente a solo 11 % del bayesiano. En el resto de sistemas , solo el sistema heurístico consiguió reconocer el patrón de la hipercalcemia por diuréticos con un 37,5 % de aciertos .

DISCUSIÓN .

Los expertos que contiene el programa Foscal , son un primer prototipo susceptible de ser mejorado , lo que nos proponemos en un futuro inmediato . En este sentido son posibles las siguientes modificaciones :

- Adecuar los datos de entrada , en función de la disponibilidad de técnicas en nuestro medio de trabajo : PTH-i , PTHrP , metabolitos de la vitamina D , etc.
- Aumentar el número de datos de entrada , incluyendo variables cualitativas de aspectos clínicos .
- Modificar la base de conocimiento del sistema bayesiano , elaborada con datos externos , sustituyendoles por los datos propios disponibles .
- Aumentar la experiencia y por tanto el conocimiento , del sistema heurístico mediante la introducción de nuevos casos .
- Tanto los sistemas bayesiano como heurístico , pueden ser "ajustados" mediante la modificación de las escalas de valoración , de cada una de las variables con las que trabajan .
- Desdoblar los diagnósticos para las situaciones que plantean mayor dificultad en el diagnóstico diferencial de las hipercalcemias : la insuficiencia renal y la asociación de HPP y tumor maligno .
- Facilitar los cambios futuros , dotando al programa de una puerta para acceder al cambio de variables , a su ajuste y a la base de conocimiento bayesiana , evitando los cambios desde dentro del programa .
- Desarrollo del programa en otro lenguaje más apropiado para IA y empleo de otros sistemas como redes neuronales .

6 . Conclusiones

1. Aspectos clínico-epidemiológicos de las hipercalcemias .

1.1. En nuestra experiencia las causas más frecuentes de hipercalcemia son las de naturaleza benigna . Por sí solo , el hiperparatiroidismo primario justificó el 58 % de todas las causas .

1.2. Las hipercalcemias tienen su mayor incidencia en enfermos de edad próxima a los 60 años , excepto la debida al hipertiroidismo que predominó en sujetos con edades alrededor de los 30 años .

1.3. Las hipercalcemias de tiempo de evolución superior al año se asocian significativamente con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario ($p < 0,01$).

1.4. Los tumores malignos que con mayor frecuencia se asociaron a hipercalcemia fueron los carcinomas epidermoides , el carcinoma metastásico de mama y el mieloma múltiple .

1.5. La litiasis renal y la resorción ósea se asociaron significativamente con el hiperparatiroidismo primario . La hipertensión arterial se asoció también al hiperparatiroidismo primario , pero solo tras excluir del resto de hipercalcemias, las secundarias a la toma de diuréticos .

CONCLUSIONES .

1.6. Confirmamos la frecuente asociación de patología nodular tiroidea en el hiperparatiroidismo primario , que llegó a ser del 35 % antes de realizar pruebas de localización cervical . Excluidos los casos de hipertiroidismo que tenían menos edad , la diferencia de afectación tiroidea resultó significativa entre las causas paratiroideas y no paratiroideas de hipercalcemia ($p < 0,05$).

1.7. Las determinaciones de laboratorio con mayor sensibilidad diagnóstica resultaron ser : TmP/GFR e índice Cl/P (94,4 %), AMPc nefrogénico (88,9 %), cloro (88,8 %) y PTH-c (83,3 %) . La mayor especificidad la alcanzaron : Bicarbonato (100 %) , ph (96,5 %) , PTH-c (89,6 %) , Tmp/GFR e índice Cl/P (82,7 %) .

1.8. Los discriminantes matemáticos con mayor utilidad en la distinción entre las causas paratiroideas y no paratiroideas de hipercalcemia , fueron los discriminantes segundo y tercero de Lafferty . Ambos asignaron correctamente el 100 % de todas las causas , excepto las debidas al hipertiroidismo .

1.9. En nuestra experiencia , la tomografía computadorizada en el hiperparatiroidismo primario tiene sensibilidad de 85 % y especificidad de 100 % , localizando el 100 % de las lesiones intratorácicas .

1.10. En el estudio del HPP y en nuestro medio de trabajo , consideramos conveniente la realización de pruebas de localización previas a la cirugía , especialmente TC , puesto que la sensibilidad del método es superior al índice de curaciones quirúrgicas , que se cifra en el 83,5 % . Otra razón es el alto índice de localizaciones intratorácicas (15,7 %) y la utilidad de la TC en su localización (sensibilidad de 100 %) .

1.11. Encontramos correlación positiva entre el peso del tumor responsable del hiperparatiroidismo primario y las cifras de calcio sérico , calcio iónico y AMPc nefrogénico , con coeficientes de correlación de 0,68 , 0,64 y 0,53 respectivamente y significación $p < 0,05$.

CONCLUSIONES .

1.12. En el hiperparatiroidismo primario , la litiasis renal se asoció con las lesiones más pequeñas (media 2,3 gr) . Por el contrario la osteopatía se asoció con los tumores de mayor tamaño (media 8,2 gr), en ambos casos con $p < 0,05$.

2. Aspectos informáticos .

2.1. El programa informático FOSCAL tiene mayor precisión que cualquiera de los discriminantes matemáticos , al asignar correctamente como de causa paratiroidea o no paratiroidea , al 100 % de las hipercalcemias .

2.2. El programa FOSCAL es muy eficaz en el reconocimiento del hiperparatiroidismo primario , donde alcanza una sensibilidad de 100 % y especificidad de 96,7 % .

2.3. El programa FOSCAL es eficaz en el reconocimiento de las hipercalcemias humorales de la malignidad , con sensibilidades entre 80 y 100 % y es moderadamente eficaz en el reconocimiento de las hipercalcemias osteolíticas y las debidas a diuréticos , con sensibilidades de 67 % y 37 % respectivamente. El programa no es eficaz en el reconocimiento de las hipercalcemias por tirotoxicosis y por intoxicación de vitamina D . No obstante la especificidad se mantuvo alta en todos los tipos de hipercalcemia .

2.4. Nos proponemos en un futuro inmediato mejorar la capacidad predictiva del programa FOSCAL , mediante el aumento del número de variables analíticas y clínicas , ampliación de su base de datos y mejora del motor del programa , ejecutándolo desde un lenguaje más apropiado que el BASIC y con tecnología de red neuronal .

7. Bibliografía

1. Åkerström G , Bergström R , Grimelius L , Johansson H , Junghall S , Lundström B et al . Relation between changes in clinical and histopathological features of primary hyperparathyroidism . World J Surg 1986 ; 10 : 696-702.
2. Russell RG . Homeostasis del calcio y posible papel de las citocinas y factores de crecimiento como reguladores del metabolismo óseo . Calcif Tissue Int (ed esp) 1992 ; Suppl 1 : 8-21.
3. Åkerström G , Rastad J , Ljunghall S , Ridentfelt P , Juhlin C , Gylfe E . Cellular physiology and pathophysiology of the parathyroid glands . World J Surg 1991 ; 15 : 672-680 .
4. Aurbach HD , Marx SJ , Spiegel AM . Parathyroid hormone , calcitonin and the calciferols . En: Wilson JD , Foster DW eds . Williams. Textbook of Endocrinology . Filadelfia . WB Saunders . 1992 ; 1397-1435 .
5. Logue FC , Fraser WD , O'Reilly DS , Beastall GH . The circadian rhythm of intact parathyroid hormone (1-84) and nephrogenous cyclic adenosine monophosphate in normal men . J Endocrinol 1989 ; 121 : 1-3 .
6. Palmer M , Jakobsson S , Åkerström G , Ljunghall S . Prevalence of hypercalcemia in a health survey : A 14 year followup of serum calcium values . Eur J Clin Invest 1988 ; 18 : 39-46 .
7. Dent DM , Miller JL , Klaff L , Barron J . The incidence and causes of hypercalcaemia . Postgrad Med J 1987 ; 63 : 745-750 .
8. Niederle B , Stamm L , Langle F , Schubert E , Woloszczuk W , Prager R . Primary hyperparathyroidism in Austria: results of an 8 year prospective study . World J Surg 1992 ; 16 : 777-782 .
9. Escobar F , Muñoz M , Díaz J . Hiperparatiroidismo Primario : Dilemas patogénicos y terapéuticos . Rev Clin Esp 1991 ; 189 : 183-184 .

10. Hurtado J , Glez Azpeitia J , Rapado A . Incidencia de hipercalcemia en 11.957 determinaciones del autoanalizador en un hospital . Primer Symposium de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral. Barcelona. 4-5 de Diciembre de 1987 . Libro de resúmenes .
11. Pont A . Unusual causes of hypercalcemia . Endocrinol Metab Clin North Am 1989 ; 18 : 753-764 .
12. Jjunghall S , Jajobsson S , Joborn C , Palmer M , Rastad J , Akerström G . Longitudinal studies of mild primary hyperparathyroidism . J Bone Miner Res 1991 ; 6 Suppl 2 : 111-116 .
13. Fisker RA , Heath DA , Somers S , Bold AM . Hypercalcaemia in hospital patients . Clinical and diagnostic aspects . Lancet 1981 ; 1 : 202-207 .
14. Sitges Serra A . Historia del hiperparatiroidismo primario (I). Del rinoceronte al conductor de tranvías . JANO 1981 ; 465 : 43-48 .
15. Sitges Serra A . Historia del hiperparatiroidismo primario (y II) . Del genio de Albright al ingenio de Boonstra . JANO 1981 ; 466 : 49-54 .
16. Heath III H , Hodgson SF , Kennedy MA . Primary hyperparathyroidism . N Engl J Med 1980; 302 : 189-193 .
17. Melton LJ . Epidemiology of primary hyperparathyroidism : National Institutes of Health Consensus Development Conference. J Bone Miner Res 1991 ; 6 Suppl 2 : 25-30 .
18. Rossi RL , ReMine SG , Clerkin EP . Hyperparathyroidism . Surg Clin North Am 1985 ; 65 : 187-209 .
19. Traba M , Rapado A , De la Piedra C , Castrillo JM , Esbrit P . Valor de la determinación de AMPc nefrogénico en el Hiperparatiroidismo Primario . Rev Clin Esp 1982 ; 165 : 251 .
20. Fialkow PJ , Jackson CE , Block MA , Greenawald KA . Multicellular origin or parathyroid "adenoma". N Engl J Med 1977 ; 297 : 696-698 .
21. Irvin GL , Bagwell CB . Identification of histologically undetectable parathyroid hyperplasia by flow cytometry . Am J Surg 1979 ; 138 : 567-571 .
22. Arnold A , Staunton CE , Kim HG , Gaz RD , Kronenberg HM . Monoclonality and abnormal parathyroid hormone genes in parathyroid adenomas . N Engl J Med 1988 ; 318 : 658-662 .
23. Marx SJ . Etiologies of parathyroid gland dysfunction in primary hyperparathyroidism . J Bone Miner Res 1991 ; 6 Suppl 2 : 19-24 .
24. Arnold A , Motokura T , Bloom T , Rosenberg C , Bale A , Kronenberg H et al . PRAD1 (cyclin D1) : a parathyroid neoplasia gene on 11q13 . Henry Ford Hosp Med J 1992 ; 40 : 177-180 .
25. Sorensen HA , Schwarz P , Hyldstrup L , Transbol I . Progressive escape from parathyroid suppression . A common phenomenon in primary hyperparathyroidism (A calcium clamp study). Clin endocrinol (Oxf) 1994 ; 40 : 309-315 .

26. Beard CM , Heath H , O'Fallon WM , Anderson JA , Earle JD , Melton LJ et al . Therapeutic radiation and hyperparathyroidism . A case control study in Rochester Minn . Arch Intern Med 1989 ; 149 : 1887-1990 .
27. Cohen J , Gierlowski TC , Schneider AB . A Prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood . JAMA 1990 ; 264 : 581-584 .
28. Fujiwara S , Sposto R , Ezaki H , Akiba S , Neriishi K , Kodama K , et al . Hyperparathyroidism among atomic bomb survivors in Hiroshima . Radiat Res 1992 ; 130 : 372-378 .
29. Tsunoda T , Mochinaga N , Eto T , Maeda H . Hyperparathyroidism following the atomic bombing in Nagasaki . Resumen ; articulo original en : Jpn J Surg 1991 ; 21 : 508-511 .
30. Bondeson AG , Bondeson L , Thompson NW . Hyperparathyroidism after treatment with radioactive iodine : not only a coincidence ? . Surgery 1989 ; 106 : 1025-1027 .
31. Christmas TJ , Chapple CR , Noble JG , Milroy EJ , Cowie AG . Hyperparathyroidism after neck irradiation . Br J Surg 1988 ; 75 : 873-874 .
32. Parfitt AM , Braunstein GD , Katz A . Radiation associated hyperparathyroidism : comparison of adenoma growth rates , inferred from weight and duration of latency , with prevalence of mitosis . J Clin Endocrinol Metab 1993 ; 77 : 1318-1322 .
33. Herranz L , Martín Almendra MA , Hernández Bayo JA . Alteraciones del metabolismo del calcio . Medicine 1993 ; 6 : 1357-1367 .
34. Clark OH , Duh QY . Primary hyperparathyroidism . A surgical perspective . Endocrinol Metab Clin North Am 1989 ; 18 : 701-714 .
35. Kairaluoma MV , Makarainen H , Kelloso J , Haukipuro K , Kairaluoma MI . Results of surgery in primary hyperparathyroidism . Ann Chir Gynecol 1992 ; 81 : 309-315 .
36. Nottingham JM , Brown JJ , Bynos RP , Bell RM , Haynes JL . Bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism . Am Surg 1993 ; 59 : 115-119 .
37. Proye CA , Carnaille B , Bizard JP , Quievreux JL , Lecomte Houcke M . Multiglandular disease in seemingly sporadic primary hyperparathyroidism revisited : where are in the early 1990s? A plea against unilateral parathyroid exploration . Surgery 1992 ; 112 : 1118-1122 .
38. Bruining HA , Van Houten H , Juttman J , Lamberts WJ , Birkenhager JC . Results of operative treatment of 615 patients with primary hyperparathyroidism . World J Surg 1981 ; 5 : 89-90 .
39. Thompson NW , Ekhauser FE , Hainess JK . The anatomy of primary hyperparathyroidism . Surgery 1982 ; 92 : 814-823 .
40. Akerström G , Malmaeus J , Bergström R . Surgical anatomy of human parathyroid glands . Surgery 1984 ; 95 : 14-21 .
41. Kahky MP , Weber RS . Complicaciones de la cirugía del tiroides y de las glándulas paratiroides . Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica 1993 ; 2 : 335-349 .

42. Sarfati E , De Angelis P , D'Acromont B , Casanova D , Dubost C . Localizzazione anatomica degli adenomi paratiroidi . Esperienza de 1200 casi di iperparatiroidismo primario . Minerva Chir 1992 ; 47 : 89-94 .
43. Iacconi P , Puccini M , Bianchi A , Miccoli P . Ectopie delle paratiroidi in corso di iperparatiroidismo primitivo . Ann Ital Chir 1992 ; 63 : 599-603 .
44. Joborn C , Ljunghall S , Larsson K , Lindh E , Naessen T , Wide L et al . Skeletal responsiveness to parathyroid hormone in healthy females : Relationship to menopause and estrogen replacement . Clin Endocrinol (Oxf) 1991 ; 34 : 335-339 .
45. Heath H . Clinical Spectrum of primary hyperparathyroidism : evolution with changes in medical practice and technology . J Bone Miner Res 1991 ; 6 Suppl 2 : 63-70 .
46. Kuniyasu I , Aoki J , Kobayashi S , Karakida O , Suk G , Serizawa S et al . Accentuated temporal line on the frontal skull radiograph : A sign of hyperparathyroidism . Radiology 1994; 192 : 497-502 .
47. Chang CL , Chan HP , Niklason LT , Cobby M , Crabbe J , Adler RS . Computer aided diagnosis detection and characterization of hyperparathyroidism in digital hand radiographs . Med Phys 1993 ; 20 : 983-992 .
48. Napal J , Cuerno Y , Olmos JM , Riancho JA , Amado JA , Macias JG . Cambios en la masa ósea en cirrosis hepática , enfermedad pulmonar obstructiva crónica , diabetes insulín dependiente e hiperparatiroidismo primario. Med Clin (Barc) 1993 ; 100 : 576-579 .
49. Larsson K , Ljunghall S , Krusemo UB , Naessen T , Lindh E , Persson L . The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism . A population based cohort study with a follow-up of 19 years . J Intern Med 1993 ; 234 : 585-593 .
50. Bergenfelz A , Lindergard B , Ahren B . Biochemical variables associated with bone density in patients with primary hyperparathyroidism . Eur J Surg 1992 ; 158 : 473-476 .
51. Pfeilschifter J , Siegrist E , Wuster C , Blind E , Ziegler R . Serum levels of intact parathyroid hormone and alkaline phosphatase correlate with cortical and trabecular bone loss in primary hyperparathyroidism . Acta Endocrinol (Copenh) 1992 ; 127 : 319-323 .
52. Broadus AE , Horst RL , Lang R , Littledike ET , Rasmussen H . The importance of circulating 1,25-dihydroxvitamin D in the pathogenesis of hypercalciuria and renal stone formation in primary hyperparathyroidism . N Engl J Med 1980 ; 302 : 421-426 .
53. Levine MM , Kleeman CR . Hipercalcemia . Fisiopatología y tratamiento . Hosp Pract (ed esp) 1988 ; 3 : 7-23 .
54. Pak CYC , Nicar MJ , Peterson R , Zerwekh JE , Snyder W . A lack of unique pathophysiologic back-ground for nephrolitiasis of primary hyperparathyroidism . J Clin Endocrinol Metab 1981; 53 : 536-542 .

55. Lo Cascio V , Adami S , Galvanini G , Ferrari M , Cominacini L , Tartarotti D . Substrate product relation of 1 hydroxylase activity in primary hyperparathyroidism . *N Engl J Med* 1985; 313 : 1123-1125 .
56. Riancho JA , Pesquera C , Amado JA , Otero M , Freijanes J , Napal J et al . Influencia de los metabolitos activos de la Vitamina D en las manifestaciones del Hiperparatiroidismo Primario . *Med Clin (Barc)* 1989 ; 93 : 361-364 .
57. Diez Labajo A , Traba ML , Rapado A , Alvarez Arroyo MV , Paramo B , Diez Curiel M et al . Nefrolitiasis y participación osea en el hiperparatiroidismo primario . Papel relativo de la vitamina D . *Rev Clin Esp* 1992 ; 190 : 238-242 .
58. Alvarez Arroyo MV , Traba ML , Rapado A , de la Piedra C . Role of citric acid in primary hyperparathyroidism with renal lithiasis . *Urol Res* 1992 ; 20 : 88-90 .
59. Palmer M , Adami HO , Bergstrom R , Jacobsson S , Akerstrom G , Ljunghall S . Survival and renal function in untreated hypercalcemia . *Lancet* 1987 ; 1 : 59-62 .
60. Uden P , Chan A , Duh QY , Siperstein A , Clark OH . Primary hyperparathyroidism in younger and older patients: symptoms and outcome of surgery . *World J Surg* 1992 ; 16 : 791-797 .
61. Schluter H , Quante C , Buchholz B , Dietl KH , Spieker C , Karas M . A vasopressor factor partially purified from human parathyroid glands . *Bioch Biophys Res Commun* 1992 ; 188 : 323-329 .
62. Sancho JJ , Rouco J , Riera Vidal R , Sitges Serra A . Long term effects of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on arterial hypertension . *World J Surg* 1992 ; 16 : 732-735 .
63. Corsello SM , Folli G , Crucitti F , Della Casa S , Rota CA , Tofani A et al . Acute complications in the course of "mild" hyperparathyroidism . *J Endocrinol Invest* 1991 ; 14 : 971-974 .
64. Kautzky Willer A , Niederle B , Schernthaner G , Prager R . Diabetes mellitus and carbohydrate metabolism in primary hyperparathyroidism . *Wien Klin Wochenschr* 1993 ; 105 : 158-162 .
65. Kumar S , Olukoga AO , Gordon C , Mawer EB , France M , Hosker JP et al . Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism . *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40 : 47-53 .
66. Kautzky Willer A , Pacini S , Niederle B , Schernthaner S , Prager R . Insulin secretion , insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery . *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992 ; 37 : 147-155 .
67. Ljunghall S , Hellman P , Rastad J , Åkerström G . Primary hyperparathyroidism : Epidemiology , Diagnosis and Clinical Picture . *World J Surg* 1991 ; 15 : 681-687 .
68. Sandrock D , Merino MJ , Norton JA , Neumann RD . Ultrastructural histology correlates with results of thallium 201 / technetium 99m parathyroid subtraction scintigraphy . *J Nucl Med* 1993; 34 : 24-29 .

69. Young AE , Gaunt JI , Croft DN , Collins RE , Wells CP , Cookley AJ . Localization of parathyroid adenomas by thallium 201 and technetium 99m subtraction scanning . B M J 1983 ; 286 : 1384-1386 .
70. Gupta SM , Belsky JL , Spencer RP , Frias J , Kotch P , Halpin T et al . Parathyroid adenomas and hyperplasia dual radionuclide scintigraphy and bone densitometry studies . Clin Nucl Med 1985 ; 10 : 243-247 .
71. Gimlette TM , Taylor WH . Localization of enlarged parathyroid glands by thallium 201 and technetium 99m subtraction imaging gland mass and parathormone levels in primary hyperparathyroidism . Clin Nucl Med 1985 ; 10 : 235-239 .
72. Simón I , Simó R , Mesa J , Aguadé S , Boada L , Sureda DG . Gammagrafia de sustracción con cloruro de talio 201 y pertectenotato de tecnecio 99m frente a la ultrasonografía de alta resolución en la localización de las glándulas paratiroides en el hiperparatiroidismo primario . Med Clin (Barc) 1992 ; 99 : 774-777 .
73. Winter PF . Imaging of parathyroid glands with radionuclides . En : Cady B , Rossi RL . Surgery of the thyroid and parathyroid glands . Filadelfia . Saunders . 1991 ; 269-271 .
74. Mc Farlane SD , Haneling LG , Taft DA , Ryan JA , Fredlund PN . Localization of abnormal parathyroid glands using Thallium 201 . Am J Radiol 1984 ; 148 : 7-13 .
75. Nabriski D , Bendahan J , Shapiro MS , Prend U , Lidor C . Sarcoidosis masquerading as a parathyroid adenoma . Head Neck 1992 ; 14 : 384-386 .
76. Price DC . Radioisotopic evaluation of the thyroid and the parathyroids . Radiol Clin North Am 1993 ; 31 : 991-1015 .
77. Skibber JM , Reynolds JC , Spiegel AM , Marx SJ , Fitzpatrick LA , Aurbach GD et al . Computerized technetium/thallium scans and parathyroid reoperation . Surgery 1985 ; 98 : 1077-1082 .
78. Dudek MK , Jenkins BJ , Goode AW , Newell MB , Boucher BJ . The accuracy of conventional and three dimensional thallium technetium scans in patients with hyperparathyroidism resulting from multiglandular hyperplasia . Br J Radiol 1994 ; 67 : 325-327 .
79. Bergenfelz A , Tennvall J , Ahren B . Thallium-Technetium subtraction scintigraphy of enlarged parathyroid glands after calcitonin stimulation of parathyroid hormone secretion . Acta Radiol 1992 ; 33 : 319-322 .
80. Suzuki Y , Hiramatsu K . Parathyroid adenoma demonstrated with tl 201 SPECT . Clin Nucl Med 1993 ; 18 : 561-563 .
81. Czerniack A , Zwas ST , Shustik O , Avigad I , Ayalon A , Dolev E . Surgery 1991 ; 110: 832-838 .
82. Thule P , Thakore K , Vansant J , McGarity W , Weber C , Phillips LS . Preoperative localization of parathyroid tissue with technetium 99m sestamibi i-123 subtraction scanning. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 78 : 77-82 .

83. Casas AT , Burke GJ , Mansberger AR , Wei JP . Impact of technetium 99m sestamibi localization on operative time and success of operations for primary hyperparathyroidism . Am Surg 1994 ; 60 : 12-17 .
84. Weber CJ , Vansant J , Alazraki N , Christy J , Watts N , Phillips LS et al . Value of Technetium 99m sestamibi iodine 123 imaging in reoperative parathyroid surgery . Surgery 1993; 114 : 1011-1018 .
85. Taillefer R , Boucher Y , Potvin C , Lambert R . Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium 99m sestamibi (double phase study) . J Nucl Med 1992 ; 33 : 1801-1807 .
86. Wei JP , Burke GJ , Mansberger AR . Prospective evaluation of the efficacy of technetium 99m sestamibi and iodine 123 radionuclide imaging of abnormal parathyroid glands . Surgery 1992; 112 : 1111-1116 .
87. Geatti O , Shapiro B , Orsolin PG , Proto G , Guerra UP , Antonucci F et al . Localization of parathyroid enlargement . Experience with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy , ultrasonography and computed tomography . Eur J Nucl Med 1994 ; 21 : 17-22 .
88. Halvorson DJ , Burke GJ , Mansberger AR , Wei JP . Use of technetium tc-99m sestamibi and iodine 123 radionuclide scan for preoperative localization of abnormal parathyroid glands in primary hyperparathyroidism . South Med J 1994 ; 87 : 336-339 .
89. Sample WF , Mitchell SP , Bledsue RC . Parathyroid ultrasonography . Radiology 1978 ; 127: 485-490 .
90. Gooding GAW . Sonography of the thyroid and parathyroid . Radiol Clin North Am 1993 ; 31 : 967-989 .
91. Barraclough BH , Reeve TS , Duffy PJ , Picker RH . The localization of parathyroid tissue by ultrasound scanning prior to surgery in patients with hyperparathyroidism . World J Surg 1981 ; 5 : 91-95 .
92. Padillo FJ , Cruz F , Varo E , Rufián S , Membrives A , Ramirez T et al . Valor de la ecografía cervical en la cirugía del hiperparatiroidismo . Resultados de su tratamiento . Cirugía Española 1993 ; 53 : 427-429 .
93. Rastad J , Johanssen H , Lindgren PG , Ljunghall S , Stenkrist B , Akerström G et al . Ultrasonic localization and cytologic identification of parathyroid tumors . World J Surg 1984; 8 : 501-508 .
94. Gooding GA , Clark OH . Use of color Doppler imaging in the distinction between thyroid and parathyroid lesions . Am J Surg 1992 ; 164 : 51-56 .
95. Tikkakoski T , Stenfors LE , Typpo T , Lohela P , Apajasarkkinen M . Parathyroid adenomas. Pre-operative localization with ultrasound combined with fine needle biopsy . J Laryngol Otol 1993 ; 107 : 543-545 .

96. Karstrup S , Glenthøj A , Hainau B , Hegedus L , Torp Pedersen NS , Holm HH . Ultrasound guided histological fine needle biopsy from suspect parathyroid tumours : success rate and reliability of histological diagnosis . Br J Radiol 1989 ; 62 : 981-985 .
97. Sardi A , Bolton JS , Mitchell WT , Merritt CR . Immunoperoxidase confirmation of ultrasonically guided fine needle aspirates in patients with recurrent hyperparathyroidism . Surg Gynecol Obstet 1992 ; 175 : 563-568 .
98. Kohri K , Ishikawa Y , Kodama M , Katayama Y , Iguchi M , Yachiku S et al . Comparison of imaging methods for localization of parathyroid tumors . Am J Surg 1992 ; 164 : 140-145 .
99. Stark DD , Moss AA , Gooding GA , Clark OH . Parathyroid scanning by computed tomography. Radiology 1983 ; 148 : 297-299 .
100. Stark DD , Gooding GA , Moss AA , Clark OH , Ovenfors CO . Parathyroid imaging comparison of high resolution CT and high resolution sonography . Am J Radiol 1983 ; 141 : 633-638 .
101. Eisenberg H , Pallotta J , Sacks B , Brickman AS . Parathyroid localization , three dimensional modeling , and percutaneous ablation techniques . Endocrinol Metab Clin North Am 1989 ; 18 : 659-700 .
102. Higgins CB . Role of magnetic resonance imaging in hyperparathyroidism . Radiol Clin North Am 1993 ; 31 : 1017-1028 .
103. Wright AR , Goddard PR , Nicholson S , Kinsella DC , Davies ER , Farndon JR . Fat suppression magnetic resonance imaging in the preoperative localization of parathyroid adenomas. Clin Radiol 1992 ; 46 : 324-328 .
104. Kang YS , Rosen K , Clark OH , Higgins CB . Localization of abnormal parathyroid glands of the mediastinum with MR imaging . Radiology 1993 ; 189 : 137-141 .
105. Neumann DR , Esselstyn CB , Macintyre WJ , Chen EQ , Go RT , Kohse LM . Parathyroid adenoma localization by PET FDG . J Comput Assist Tomogr 1993 ; 17 : 976-977 .
106. Neumann DR , Esselstyn CB , Macintyre WJ , Chen EQ , Go RT , Kohse LM et al . Primary hyperparathyroidism : preoperative parathyroid imaging with regional body FDG PET . Radiology 1994 ; 192 : 509-512 .
107. Muñoz M , Díaz J , Escobar F , Morales I , Vara C , Mantas JA et al . Localización de las paratiroides . Rev Clín Esp 1988 ; 182 : 203-205 .
108. Miller DL . Endocrine angiography and venous sampling . Radiol Clin North Am 1993 ; 31 : 1051-1058 .
109. Sugg SL , Fraker DL , Alexander HR , Doppman JL , Miller DL , Chang R et al . Prospective evaluation of selective venous sampling for parathyroid hormone concentration in patients undergoing reoperations for primary hyperparathyroidism . Surgery 1993 ; 114 : 1004-1010 .
110. Doherty GM , Doppman JL , Miller DL , Gee MS , Marx SJ , Spiegel AM et al . Results of a multidisciplinary strategy for management of mediastinal parathyroid adenoma as a cause of persistent primary hyperparathyroidism . Ann Surg 1992 ; 215 : 101-106 .

111. Leight GS . Angiographic ablation of mediastinal parathyroid adenoma . Ann Surg 1992 ; 215 : 99-100 .
112. Miller D . Pre-operative localization and interventional treatment of parathyroid tumors: when and how ? . World J Surg 1991 ; 15 : 706-715 .
113. Doppman JL , Miller DL . Localization of parathyroid tumors in patients with asymptomatic hyperparathyroidism and no previous surgery . J Bone Miner Res 1991 ; 6 Supl 2 : 153-158 .
114. Auffermann W , Gooding GAW , Okerlund MD , Clark OH , Thurnher S , Levin KE et al . Diagnosis of recurrent hyperparathyroidism : Comparison of MR imaging and other imaging techniques . Am J Roentgenol 1988 ; 150 : 1027-1033 .
115. Corlew DS , Bryda SL , Bradley EL , DiGirolamo M . Observations on the course of untreated primary hyperparathyroidism . Surgery 1985 ; 98 : 1064-1071 .
116. Rossi RL . Cady B . Surgery of parathyroid glands . En : Cady B , Rossi RL . Surgery of the thyroid and parathyroid glands . Philadelphia . Saunders . 1991 ; 283-289 .
117. Van Heerden J , Grant CS . Surgical treatment of primary hyperparathyroidism : an institutional perspective . World J Surg 1991 ; 15 : 688-692 .
118. Bojer HJ , Bruining HA , Birkenhager JC , Nishiyama RH , Jones MA , Bagwell CB . Single and multigland disease in primary hyperparathyroidism : clinical follow up , histopatology , and flow cytometric DNA analysis . World J Surg 1992 ; 16 : 737-743 .
119. Brasier AR , Nussbaum SR . Hungry bone syndrome : clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery . Am J Med 1988 ; 84 : 654-660 .
120. Duh QY , Uden P , Clark OH . Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism : analysis of a controversy using a mathematical model . World J Surg 1992 ; 16 : 654-661 .
121. Worsey MJ , Carty SE , Watson CG , Attie JN , Thompson NW , Foster RS et al . Success of unilateral neck exploration for sporadic primary hyperparathyroidism . Surgery 1993 ; 114 : 1024-1230 .
122. Lucas RJ , Welsh RJ , Glover JL . Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism . Arch Surg 1990 ; 125 : 982-984 .
123. Irvin GL , Prudhomme DL , Deriso GT , Sfakianakis G , Chandarlapaty SK . A new approach to parathyroidectomy . Ann Surg 1994 ; 219 : 574-581 .
124. Chapuis Y , Fulla Y , Icard P , Bonnichon P . Nouvelle approche du traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie primaire par adenoma . Exerese sous anesthésie locale avec controle peroperatoire de l'AMPc urinaire (carta) . Presse Med 1990 ; 19 : 817 .
125. Chapuis Y , Icard P , Fulla Y , Nonnenmacher L , Bonnichon P , Richard B . Exerese sous anesthésie locale des adenomes parathyroïdiens . Criteres de selection et controle d'efficacite . 35 observations . Presse Med 1991 ; 20 : 2090-2094 .

126. Chapuis Y , Icard P , Fulla Y , Nonnenmacher L , Bonnichon P , Louvel A et al . Parathyroid adenomectomy under local anesthesia with intra-operative monitoring of UcAMP and/or 1-84 PTH . World J Surg 1992 ; 16 : 570-575.
127. Bergenfelz A , Algotsson L , Ahren B . Surgery for primary hyperparathyroidism performed under local anaesthesia . Br J Surg 1992 ; 79 : 931-934 .
128. Russell CF . Unilateral parathyroid exploration . Br J Surg 1992 ; 79 : 861-862 .
129. Karstrup S , Hegedus L , Holm HH . Ultrasonically guided chemical parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism . A follow up study . Clin Endocrinol (Oxf) 1993 ; 38 : 523-530 .
130. Berges V , Cercueil JP , Pfitzenmeyer P , Pascaud F , Vaillant G , Brun JM et al . Inyección percutánea de etanol en los adenomas paratiroides en el hiperparatiroidismo primario. Lancet (ed esp) 1991 ; 19 : 309-310.
131. Karstrup S , Holm HH , Glenthj A , Hegedus L . Nonsurgical treatment of primary hyperparathyroidism with sonographically guided percutaneous injection of ethanol : results in a selected series of patients . Am J Roentgenol 1990 ; 154 : 1087-1090 .
132. Wheeler MH , Wade JS . Intraoperative identification of parathyroid glands : Appraisal of methylene blue staining . Am J Surg 1982 ; 143 : 713-716 .
133. Devine RM , van Heerden JA , Grant CS , Muir JJ . The role of methylene blue infusion in the management of persistent recurrent hyperparathyroidism . Surgery 1983 ; 94 : 916-918 .
134. Kobayashi S , Miyakawa M , Sugeno A , Senga O , Kaneko G , Yokozawa T et al . An evaluation of the intraoperative using methylene blue for the detection of hyperplastic parathyroid glands . Resumen ; artículo original en : Jpn J Surg 1988 ; 18 : 729-731 .
135. Derom A , Wallaert P , Janzing H , Vandenbrande F , Derom F . Intraoperative identification of parathyroids by means of methylene blue . Acta Chir Bel 1994 ; 2 : 97-100 .
136. Schenk WG , Wills M , Macleod MS , Hanks JB . Intraoperative urinary cyclic AMP monitoring in primary hyperparathyroidism . Annals of Surgery 1993 ; 217 : 587-594 .
137. Icard P , Fulla Y , Bonnichon P , Sarfati S , Ingrand J , Olszowy P et al . Chirurgie de l'hyperparathyroïdisme primaire . Apport du dosage peropératoire de l'AMP cyclique urinaire . Presse Med 1987 ; 16 : 2203-2206 .
138. Schenk WG , Wills M , Macleod MS , Hanks JB . Intraoperative urinary cyclic amp monitoring in primary hyperparathyroidism . Ann Surg 1993 ; 217 : 587-594 .
139. Carty SE , Norton JA . Management of patients with persistent or recurrent primary hyperparathyroidism . World J Surg 1991 ; 15 : 716-723 .
140. Bergenfelz A , Isaksson A , Ahren B . Intraoperative monitoring of intact pth during surgery for primary hyperparathyroidism . Langenbecks Arch Chir 1994 ; 379 : 50-53.

141. Arranz A , González B , Marazuela M , Díez A , De la Villa I , Larrubia O et al . Utilidad de la PTH intraoperatoria en el hiperparatiroidismo primario . Endocrinología 1992 ; 39 Supl 1 : 22 .
142. Nussbaum SR , Thompson AR , Hutcheson KA , Gaz RD , Wang CA . Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism . Surgery 1988 ; 104: 1121-1127 .
143. Irvin GL , Dembrow VD , Prudhomme DL . Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction . Am J Surg 1991 ; 162 : 299-302 .
144. Kao PC , Vanheerden JA , Taylor RL . Intraoperative monitoring of parathyroid procedures by a 15 minute parathyroid hormone immunochemiluminometric assay . Mayo Clin Proc 1994 ; 69: 532-537 .
145. Irvin GL , Dembrow VD , Prudhomme DL , Proye C , Thomas CG , Gaz RD et al . Clinical usefulness of a intraoperative quick parathyroid hormone assay . Surgery 1993 ; 114 : 1019-1023.
146. Proye CA , Goropoulos A , Franz C , Carnaille B , Vix M , Quievreux JL et al . Usefulness and limits of quick intraoperative measurements of intact (1-84) parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism : sequential measurements in patients with multiglandular disease . Surgery 1991 ; 110 : 1035-1042 .
147. Harms HM , Schlinke E , Neubauer O , Kayser C , Wustermann PR , Horn R et al . Pulse amplitude and frequency modulation of parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism . J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 78 : 53-57.
148. Kjellman M , Sandelin K , Farnebo LO . Primary hyperparathyroidism . Low surgical morbidity supports liberal attitude to operation . Arch Surg 1994 ; 129 : 237-240 .
149. Lundgren E , Rastad J , Ridefelt P , Juhlin C , Akerstrom G , Ljunghall S . Long term effects of parathyroid operation on serum calcium and parathyroid hormone values in sporadic primary hyperparathyroidism . Surgery 1992 ; 112 : 1123-1129 .
150. Castrillo JM . Influencia de la paratiroidectomía en la clínica del hiperparatiroidismo primario . Rev Clin Esp 1992 ; 191 : 385-392 .
151. Levin KE , Clark OH . The reasons for failure in parathyroid operations . Arch Surg 1989; 124 : 911-914 .
152. Heath H III . Cimetidine in hyperparathyroidism (carta) . Lancet 1980 ; 1 : 980 .
153. Merenich JA , Georgitis WJ , Clark JR . Failure of cimetidine to reduce postoperative hypocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism undergoing neck exploratory operation. Surgery 1993 ; 113 : 619-623 .
154. Caro JF , Castro JH , Glennon JA . Effect of long-term propranolol administration on parathyroid hormone and calcium concentration in primary hyperparathyroidism . Ann Intern Med 1979 ; 91 : 740-741 .

155. Marcus R . Estrogens and progestins in the management of primary hyperparathyroidism . *J Bone Miner Res* 1991 ; 6 Suppl 2 : 125-129 .
156. Stone MD , Marshall DH , Hosking DJ , García Himmelstine C , White DA , Worth HG . Comparison of low dose intramuscular and intravenous salcatonin in the treatment of primary hyperparathyroidism . *Bone* 1992 ; 13 : 265-271 .
157. Solomon BL , Schaaf M , Smallridge RC . Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery . *Am J Med* 1994 ; 96 : 101-106 .
158. Kristofferson A , Bostrom A , Soderberg T . Muscle strenght is improved after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism . *Br J Surg* 1992 ; 79 : 165-168 .
159. Stefenelli T , Mayr H , Bergerklein J , Globits S , Woloszczuk W , Niederle B . Primary hyperparathyroidism . Incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy . *Am J Med* 1993 ; 95 : 197-202 .
160. Scholtz DA . Hypertension and hyperparathyroidism . *Arch Intern Med* 1977 ; 137 : 1123 - 1124 .
161. Rouco JS , Sitges Serra A , Bonnin MR , Navarro MA . Seguimiento a largo plazo de pacientes sometidos a paratiroidectomia por hiperparatiroidismo primario . *Endocrinología* 1986; 33 Supl 1 : 35 .
162. Bergenfelz A , Lindergard B , Ahren B . Prediction of changes in bone density after operation for primary hyperparathyroidism . *Ann Chir Gynaecol* 1993 ; 82 : 245-249 .
163. Mole PA , Walkinshaw MH , Gunn A , Paterson CR . Bone mineral content in patients with primary hyperparathyroidism : a comparison of conservative management with surgical treatment . *Br J Surg* 1992 ; 79 : 263-265 .
164. Fitzpatrick LA . Hypercalcemia in the múltiple endocrine neoplasia syndromes . *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989 ; 18 : 741-752 .
165. Brandi ML . Parathyroid tumor biology in familial múltiple endocrine neoplasia type 1 : a model for cancer development . *Henry Ford Hosp Med J* 1992 ; 40 : 181-185 .
166. Howe JR , Norton JA , Wells SA , Proye C , Talpos GB , Carty SE . Prevalence of pheochromocytoma and hyperparathyroidism in múltiple endocrine neoplasia type 2a . Results of long term follow up . *Surgery* 1993 ; 114 : 1070-1077 .
167. Lichter JB , Wu J , Brooks Wilson AR , Difillipantonio M , Brewster S , Ward DC et al . A new polymorphic marker (D10S97) tightly linked to the múltiple endocrine neoplasia type 2A (MEN 2A) locus . *Hum Genet* 1993 ; 90 : 516-520 .
168. Eng C , Stratton M , Ponder B , Murday V , Easton D , Sacks N et al . Síndromes neoplásicos familiares . *Lancet (ed esp)* 1994 ; 25 : 117-122 .

169. Oriordain DS , Obrien T , Grant CS , Weaver A , Gharib H , Vanheerden JA et al . Surgical management of primary hyperparathyroidism in múltiple endocrine neoplasia type 1 and type 2. Surgery 1993 ; 114 : 1031-1039 .
170. Calmettes C , Ponder BA , Fischer JA , Raue F . Early diagnosis of the múltiple endocrine neoplasia type 2 syndrome : consensus statement . European Community Concerted Action : Medullary Thyroid Carcinoma . Eur J Clin Invest 1992 ; 22 : 755-760 .
171. Anónimo . Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 : esperando el gen . Lancet (ed esp) 1992 ; 22 : 282-283 .
172. Vetto JT , Brennan MF , Woodruff J , Burt M . Parathyroid carcinoma . Diagnosis and clinical history . Surgery 1993 ; 114 : 882-892 .
173. Wynne AG , van Heerden J , Carney JA , Fitzpatrick LA . Parathyroid carcinoma : clinical and pathologic features in 43 patients . Medicine (Baltimore) 1992 ; 71 : 197-205 .
174. Cohn K , Silverman M , Corrado J , Sedgewick C . Parathyroid carcinoma : The Lahey Clinic experience . Surgery 1985 ; 98 : 1095-1100 .
175. Schantz A , Castleman B . Parathyroid carcinoma : A study of 70 cases . Cancer 1973 ; 31 : 600-605 .
176. Bondeson L , Sandelin K , Grimelius L . Histopathological variables and DNA cytometry in parathyroid carcinoma . Am J Surg Pathol 1993 ; 17 : 820-829 .
177. Cryns VL , Thor A , Xu HJ , Hu SX , Wiernan ME , Vickery AL et al . Loss of the retinoblastoma tumor suppressor gene in parathyroid carcinoma . N Engl J Med 1994 ; 330 : 757-761 .
178. Obara T , Fujimoto Y . Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma : An update and review . World J Surg 1991 ; 15 : 738-744 .
179. Daly BD , Coffey SL , Behan M . Ultrasonographic appearances of parathyroid carcinoma . Br J Radiol 1989 ; 62 : 1017-1019 .
180. De la Garza S , Flores E , Hdez Batres F . Functional parathyroid carcinoma : Cytology, histology and ultraestructure of a case . Diagn Cytopathol 1985 ; 1 : 232-235 .
181. Sulak LE , Brown RW , Butler DB . Parathyroid carcinoma with occult bone metastases diagnosed by fine needle aspiration cytology . Acta Cytol 1989 ; 33 : 645-648 .
182. Hakaim AG , Esselstyn CB . Parathyroid carcinoma . 50 Year experience at the Cleveland Clinic Foundation . Cleve Clin J Med 1993 ; 60 : 331-335 .
183. Obara T , Okamoto T , Ito Y , Yamashita T , Kawano M , Nishi T et al . Surgical and medical management of patients with pulmonary metastasis from parathyroid carcinoma . Surgery 1993 ; 114 : 1040-1049 .
184. Bartsch D , Reimund KP , Hasse C , Schwerk W , Rothmund M . Parathyroid carcinoma . Problems of diagnosis and treatment . Chirurg 1993 ; 64 : 114-121 .

185. Bondeson AG , Bondeson L , Thompson NW . Clinicopathological peculiarities in parathyroid disease with hypercalcaemic crisis . *Eur J Surg* 1993 ; 159 : 11-12 .
186. Tisell LE , Hedbäck G , Jansson S , Lindstedt G , Zachrisson BF . Management of hyperparathyroid patients with grave hypercalcemia . *World J Surg* 1991 ; 15 : 730-737 .
187. Harrison BJ , Wheeler MH . Asymptomatic primary hyperparathyroidism . *World J Surg* 1991; 15 : 724-729 .
188. Anónimo . NIH conference . Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism : consensus development conference statement . *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 593-597.
189. Shane E . Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism . *J Bone Miner Res* 1991 ; 6 Suppl 2 : 131-134 .
190. Hellman P , Ohrvall U , Rudberg C , Bjerneroth G , Juhlin C , Grimelius L et al . Incidence , structure and function of enlarged parathyroid glands discovered accidentally during thyroid surgery . *Surgery* 1993 ; 113 : 655-661 .
191. Katz AD , Kong LB . Incidental preclinical hyperparathyroidism identified during thyroid operations . *Am Surg* 1992 ; 58 : 747-749 .
192. Merritt RM , Anarayama S , Wei JP . Asymptomatic and normocalcemic parathyroid adenoma. Detection by preoperative ultrasound . *Am Surg* 1993 ; 59 : 232-234 .
193. Wong SY , Slater SR , Evans RA , Mason R , Lancaster EK , Acland SM et al . Metabolic studies in kidney stone disease . *Q J Med* 1992 , 82 : 247-258 .
194. Wassif WS , Moniz CF , Friedman E , Wong S , Weber G , Nordenskjold M et al . Familial isolated hyperparathyroidism . A distinct genetic entity with an increased risk of parathyroid cancer . *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 77 : 1485-1489 .
195. Streeten EA , Weinstein LS , Norton JA , Mulvihill JJ , White BJ , Friedman E et al . Studies in a kindred with parathyroid carcinoma . *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 75 : 362-366.
196. Ammann P , Irion O , Gast J , Bonjour JP , Beguin F , Rizzolli R . Alterations of calcium and phosphate metabolism in primary hyperparathyroidism during pregnancy . *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993 ; 72 : 488-492 .
197. Hodge MB . Thyroid and parathyroid disease during pregnancy . En : Cady B , Rossi RL . *Surgery of the thyroid and parathyroid glands* . Philadelphia . Saunders . 1991 ; 313-325 .
198. Kelly TR . Primary hyperparathyroidism during pregnancy . *Surgery* 1991 ; 110 : 1028-1033 .
199. Levard G , Gaudelus J , Cessans C . Hyperparathyroïdie primitive de l'enfant . *Ann Chir* 1992 ; 46 : 653-658 .
200. McKay C , Furman WL . Hypercalcemia complicating childhood malignancies . *Cancer* 1993 ; 72 : 256-260 .

201. Vassilopoulou-Sellin R , Newman BM , Taylor SH , Guinee VF . Incidence of hypercalcemia in patients with malignancy referred to a comprehensive cancer center . *Cancer* 1993 ; 71 : 1309-1312 .
202. Broadus AE , Mangin M , Ikeda K , Insogna K , Weir EC , Burtis WJ et al . Humoral hypercalcemia of cancer. Identification of a novel parathyroid hormone like peptide . *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 556-562 .
203. Buchs B , Rizzoli R , Bonjour JP . Evaluation of bone resorption and renal tubular reabsorption of calcium and phosphate in malignant and nonmalignant hypercalcemia . *Bone* 1991; 12 : 47-56 .
204. Mundy GR . Hypercalcemic factors other than parathyroid hormone related protein . *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989 ; 18 : 795-806 .
205. Yoshimoto K , Yamasaki R , Sakai H , Tezuka V , Takahashi M , Iizuka M et al . Ectopic production of parathyroid hormone by small cell lung cancer in a patient with hypercalcemia . *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 68 : 976-981 .
206. Nussbaum SR , Gaz RD , Arnold A . Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone . *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1324-1328 .
207. Strewler GJ , Budayr AA , Clark OH , Nissenson RA . Production of Parathyroid Hormone by a Malignant Nonparathyroid Tumor in a Hypercalcemic Patient . *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 76 : 1373-1375 .
208. Suva LJ , Winslow GA , Wettenhall REH , Hammonds RG , Moseley JM , Dieffenbach-Jagger HD et al . A parathyroid hormone related protein implicated in malignant hypercalcaemia : cloning and expression . *Science* 1987 ; 237 : 893-896 .
209. Martín TJ , Suva LJ . Parathyroid hormone related protein in hypercalcaemia of malignancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989 ; 31 : 631-647 .
210. Guise TA , Yoneda T , Yates AJ , Mundy GR . The combined effect of tumor produced parathyroid hormone related protein and transforming growth factor alpha enhance hypercalcemia invivo and bone resorption invitro . *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 77 : 40-45 .
211. Wimalawansa SJ . Significance of plasma pth-rp in patients with hypercalcemia of malignancy treated with bisphosphonate . *Cancer* 1994 ; 73 : 2223-2230 .
212. Blind E , Raue F , Meinel T , Wuster C , Ziegler R . Levels of parathyroid hormone related protein (PTHrP) in hypercalcemia of malignancy are not lowered by treatment with the bisphosphonate BM 21.0955. *Horm Metab Res* 1993 ; 25 : 40-44 .
213. Gurney H , Grill V , Martín TJ . Parathyroid hormone related protein and response to pamidronate in tumour induced hypercalcemia . *Lancet* 1993 ; 341 : 1611-1613 .
214. Mune T , Katakami H , Morita M , Noguchi S , Ushiroda Y , Matsukura S et al . Increased serum immunoreactive parathyroid hormone related protein levels in chronic hypocalcemia . *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 575-580 .

215. Khosla S , Van Heerden JA , Gharib H , Jackson IT , Danks J , Hayman JA et al . Parathyroid hormone related protein and hypercalcemia secondary to massive mammary hyperplasia . *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1157 .
216. Lepre F , Grill V , Martín TJ . Hypercalcemia in pregnancy and lactation associated with parathyroid hormone related protein (carta) . *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 666-667 .
217. Martín TJ , Grill V . Hypercalcemia in cancer . *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992 ; 43 : 123-129 .
218. Dunne FP , Ratcliffe WA , Mansour P , Heath DA . Parathyroid hormone related protein (pthrp) gene expression in fetal and extra-embryonic tissues of early pregnancy . *Hum Reprod* 1994 ; 9 : 149-156 .
219. Burtis WJ , Brady TG , Orloff JJ , Ersback JB , Warrell RP , Olson BR et al . Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer . *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1106-1112 .
220. Liapis H , Crouch EC , Grosso LE , Kitazawa S , Wick MR . Expression of parathyroid like protein in normal , proliferative and neoplastic human breast tissues . *Am J Pathol* 1993 ; 143: 1169-1178 .
221. Gutmann JN , Burtis WJ , Dreyer BE , Andradegordon P , Penzias AS , Polan ML et al . Human granulosa luteal cells secrete parathyroid hormone related protein invivo and invitro . *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 76 : 1314-1318 .
222. Brickman AS . Disorders of calcitropic hormones in adults . En : Lavin N . *Manual of Endocrinology and Metabolism* . Boston . Little Brown . 1994 ; 275-299 .
223. Seymour JF , Gagel RF . Calcitriol . The major humoral mediator of hypercalcemia in hodgkins disease and non-hodgkin's lymphomas . *Blood* 1993 ; 82 : 1383-1394 .
224. Mundy GR . Hypercalcemia of malignancy revisited . *J Clin Invest* 1988 ; 82 : 1-6 .
225. Scheinman SJ , Kelberman MW , Tatum AH , Zankoff KW . Hypercalcemia with excess serum 1,25 dihydroxyvitamin D in lymphomatoid granulomatosis/angiocentric lymphoma . *Am J Med Sci* 1991 ; 301 : 178-181 .
226. Adams JS . Vitamin D metabolite mediated hypercalcemia . *Endocrinol Metab Clin North Am* . 1989 ; 18 : 765-778 .
227. Da Silva MA , Edmonson JW , Eby C , Loehrer PJ . Humoral hypercalcemia in seminomas . *Med Pediatr Oncol* 1992; 20 : 38-41 .
228. Devogelaer JP , Lambert M , Boland B , Godfraind C , Noel H , Nagant DC . 1,25 dihydroxyvitamin D related hypercalcemia in lymphoma : two case reports . *Clin Rheumatol* 1990 ; 9 : 404-410 .
229. Bataille R , Chappard D , Klein B . Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma . *Hematol Oncol Clin North Am* 1992 ; 6 : 285-295 .
230. Bataille R , Chappard D , Klein B . The critical role of interleukin 6 , interleukin 1B and macrophage colony stimulating factor in the pathogenesis of bone lesions in multiple myeloma . *Int J Clin Lab Res* 1992 ; 21 : 283-287 .

231. Ishibashi K , Kodama M , Hanada S , Arima T . Tumor necrosis factor beta and hypercalcemia . Resumen ; artículo original en : *Leuk Lymphoma* 1992 ; 7 : 409-417 .
232. Baglin A , Prinseau J . Mécanisme des hypercalcémies tumorales . *Ann Med Interne* 1993 ; 144 : 35-41 .
233. Ratcliffe WA , Hutchesson AC , Bundred NJ , Ratcliffe JG . Role of assays for parathyroid hormone related protein in investigation of hypercalcemia . *Lancet* 1992 ; 339 : 164-167 .
234. Bundred NJ , Ratcliffe WA , Walker RA , Coley RA , Morrison JM , Ratcliffe JG . Parathyroid hormone related protein and hypercalcaemia in breast cancer . *B M J* 1991 ; 303 : 1506-1509 .
235. Boizar Z , Spyrtos F , Deytieu S , Devernejoul MC , Julliene A . Polymerase chain reaction analysis of parathyroid hormone related protein gene expression in breast cancer patients and occurrence of bone metastases . *Cancer Res* 1993 ; 53 : 5076-5078 .
236. Iwamura M , Disantagnese PA , Wu G , Benning CM , Cockett AT , Deftos LJ et al . Immunohistochemical localization of parathyroid hormone related protein in human prostate cancer . *Cancer Research* 1993 ; 53 : 1724-1726 .
237. Suzuki A , Takahashi T , Okuno Y , Tsuyuoka R , Sasaki Y , Fukumoto M et al . Production of parathyroid hormone related protein by cultured human myeloma cells . *Am J Hematol* 1994 ; 45 : 88-90 .
238. Wada S , Kitamura H , Matsuura Y , Katayama Y , Ohkawa H , Kugai N et al . Parathyroid hormone related protein as a cause of hypercalcemia in a B cell type malignant lymphoma . *Intern Med* 1992 ; 31 : 968-972 .
239. Wysolmerski JJ , Broadus AE . Hypercalcemia of malignancy . The central role of parathyroid hormone related protein . *Ann Rev Med* 1994 ; 45 : 189-200 .
240. Body JJ . Metastatic bone disease : clinical and therapeutic aspects . *Bone* 1992 ; 13 Suppl 1 : 57-62 .
241. González Barón M , De la Gandara I , Zamora P , García de Paredes M . Hipercalcemia tumoral . *Med Clin (Barc)* 1992 ; 98 : 631-634 .
242. Body JJ . Medical treatment of tumor induced hypercalcemia and tumor induced osteolysis. Challenges for future research . *Supp Care Cancer* 1993 ; 1 : 26-33 .
243. Stewart AF , Insogna KL , Broadus AE . Malignancy associated hypercalcemia . En De Groot LJ . *Endocrinology*. Filadelfia . Saunders . 1989 ; 967-981 .
244. Adami S , Rossini M . Hypercalcemia of malignancy : pathophysiology and treatment . *Bone* 1992 ; 13 Suppl 1 : 51-55 .
245. Nussbaum SR , Younger J , Vandepol CJ , Gagel RF , Zubler MA , Chapman R et al . Single dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy . Comparison of 30 mg , 60 mg and 90 mg dosages . *Am J Med* 1993 ; 95 : 297-304 .
246. Patel S , Lyons AR , Hosking DJ . Drugs used in the treatment of metabolic bone disease. Clinical pharmacology and therapeutic use . *Drugs* 1993 ; 46 : 594-617 .

247. Farsoudi KH , Pietschmann P , Cross HS , Peterlik M . Suramin is a potent inhibitor of calcemic hormone and growth factor induced bone resorption in vitro . J Pharmacol Exp Ther 1993 ; 264 : 579-583 .
248. Yoneda T , Takaoka Y , Boyce BF , Scott L , Mundy GR . Extracts of porcine pancreas prevent progression of hypercalcemia and cachexia and prolong survival in nude mice rearing a human squamous carcinoma . Cancer Res 1994 ; 54 : 2509-2513 .
249. Rodríguez Cuartero A , González Martínez F . Hipercalcemia hipocalciúrica familiar . Estudio de una familia (carta) . Rev Clin Esp 1993 ; 192 : 153-154 .
250. Heath H , Jackson CE , Otterud B , Leppert MF . Genetic linkage analysis in familial benign (hypocalciuric) hypercalcemia . Evidence for locus heterogeneity . Am J Hum Genet 1993 ; 53 : 193-200 .
251. McMurry CT , Schranck FW , Walkenhorst DA , Murphy WA , Kocher DB , Teitelbaum SL et al . Significant developmental elevation in serum parathyroid hormone levels in a large kindred with familial benign (hypocalciuric) hypercalcemia . Am J Med 1992 ; 93 : 247-258 .
252. Abugassa S , Nordenstrom J , Jarhult J . Bone mineral density in patients with familial hypocalciuric hypercalcaemia (FHH) . Eur J Surg 1992 ; 158 : 397-402 .
253. Gunn IR , Wallace JR . Urine calcium and serum ionized calcium , total calcium and parathyroid hormone concentrations in the diagnosis of primary hyperparathyroidism and familial benign hypercalcemia . Ann Clin Biochem 1992 ; 29 : 52-58 .
254. Rodríguez Cuartero A , González Martínez F . Hipercalcemia severa sintomática: manifestación inicial de hipertiroidismo (carta) . Rev Clin Esp 1992 ; 191 : 506 .
255. Rosen HN , Moses AC , Gundberg C , Kung VT , Seyedin SM , Chen T et al . Therapy with parenteral pamidronate prevents thyroid hormone induced bone turnover in humans . J Clin Endocrinol 1993 ; 77 : 664-669 .
256. Stewart AF , Roecker JL , Mallette LE , Segre GV , Amatrude TT , Vignery A et al . Hypercalcaemia in pheochromocytoma , evidence for a novel mechanism . Ann Intern Med 1985 ; 102 : 776-779 .
257. Montoli A ; Colussi G , Minetti L . Hypercalcaemia in Addison's disease : calciotropic hormone profile and bone histology . J Intern Med 1992 ; 232 : 535-540 .
258. Mason RS , Frankel T , Chan Y , Lissner D , Posen S . Vitamin D conversion by sarcoid lymph node homogenate . Ann Intern Med 1984 ; 100 : 59-63 .
259. Bell NH . Endocrine complications of sarcoidosis . Endocrinol Metab Clin North Am 1991 ; 20 : 645-654 .
260. Saggese G , Bertelloni S , Baroncelli GI , Di Nero G . Ketoconazole decreases the serum ionized calcium and 1,25 dihydroxyvitamin D levels in tuberculosis associated hypercalcemia . Am J Dis Child 1993 ; 147 : 270-273 .
261. Edelson GW , Talpos GB , Bone HG . Hypercalcemia associated with Wegener granulomatosis and hyperparathyroidism . Etiology and management . Am J Nephrol 1993 ; 13 : 275-277 .

262. Kruithoff KL , Gyetko MR , Scheiman JM . Giant splenomegaly and refractory hypercalcemia due to extrapulmonary sarcoidosis. Successful treatment by splenectomy . Arch Intern Med 1993; 153 : 2793-2796 .
263. González García JJ , Martínez Gómez ME , Peña Sánchez JM , Sánchez Cabezo MJ , Catalan P , Dominguez Castellano A et al . Alteraciones del metabolismo del calcio en pacientes con tuberculosis activa . Med Clin (Barc) 1991 ; 97 : 245-249 .
264. Abreo K , Adlakha A , Kilpatrick S , Flanagan R , Webb R , Shakamur S . The milk alkali syndrome . A reversible form of acute renal failure . Arch Intern Med 1993 ; 153 : 1005-1010.
265. Rizzoli R , Stoermann C , Ammann P , Bonjour JP. Hypercalcemia and hyperosteolysis in vitamin d intoxication . Effects of clodronate therapy . Bone 1994 ; 15 : 193-198 .
266. Villablanca JG , Khan AA , Avramis VI , Reynolds CP . Hypercalcemia . A dose limiting toxicity associated with 13 cis retinoic acid . Am J Pediatr Hematol Oncol 1993 ; 15 : 410-415.
267. Akiyama H , Nakamura N , Nagasaka S , Sakamaki H , Onozawa Y . Hypercalcaemia due to all-trans retinoic acid. Lancet 1992 ; 339 : 308-309 .
268. Calo L , Cantaro S , Marchini F , Giannini S , Castrignano R , Ganbaro G et al . Is hydrochlorothiazida induced hypocalciuria due to inhibition of prostaglandin E2 syntesis ? . Clin Sci 1990 ; 78 : 321-325 .
269. Stancer HC , Forbath N . Hyperparathyroidism , hypothyroidism and impaired renal function after 10 to 20 years of lithium treatment . Arch Intern Med 1989 ; 149 : 1042-1045 .
270. Labussiere AS , Delamare N , Brocher T , Darteville P , Christoforov B . Lithium , hyperparathyroidie et adenoma parathyroïdien (carta) . Ann Med Interne 1993 ; 144 : 136-151 .
271. Nordenstrom J , Strigard K , Perbeck L , Willems J , Bagedahl-Strindlund M , Linder J . Hyperparathyroidism associated with treatment of maniac-depressive disorders by lithium . Eur J Surg 1992 ; 158 : 207-211 .
272. Saxe AW , Gibson G . Lithium increases tritiated thymidine uptake by abnormal human parathyroid tissue . Surgery 1991 ; 110 : 1067-1076 .
273. Legha SS , Powell K , Buzdar AU , Blumenschein GR . Tamoxifen induced hypercalcemia in breast cancer . Cancer 1981 ; 47 : 2803-2806 .
274. Kristensen B , Mouridsen HT , Holmegard SN , Transbol IB . Amelioration of postmenopausal primary hyperparathyroidism during adjuvant tamoxifen for breast cancer . Cancer 1989 ; 64 : 1965-1967 .
275. Body JJ , Nejai S , Fernandez G , Glibert F , O'Bryan Tear G . Effects of Carbetimer , a new antineoplastic drug , on bone metabolism . Bone 1991 ; 12 : 139-142 .
276. Van der Wiel HE , Voerman HJ , Thijs LG . Progressive hypercalcemia during continous arterio-venous ultrafiltration (SCUF) . Intensive Care Med 1992 ; 18 : 312-314 .

277. Karpati RM , Mak RH , Lemley KV . Hypercalcemia , hypertension and acute renal insufficiency in an immobilized adolescent . *Child Nephrol Urol* 1991 ; 11 : 215-219 .
278. Romero FJ , Pereda C , Shore C , La Banda F . Hipercalcemia debida a inmovilizacion por lesion medular . *Rev Clin Esp* 1992 ; 191 : 458-459 .
279. Meythaler JM , Tuel SM , Cross LL . Successful treatment of immobilization hypercalcemia using calcitonin and etidronate . *Arch Phys Med Rehabil* 1993 ; 74 : 316-319 .
280. Peter SA . Disorders of serum calcium in acquired immunodeficiency syndrome . *J Natl Med Assoc* 1992 ; 84 : 626-628 .
281. Zaloga GP , Chernow B , Eil C . Hypercalcemia and disseminated cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome . *Ann Intern Med* 1985 ; 103 : 331-333 .
282. Glez Clemente JM , Navarro MP , Halperin I , Conget JI . Manifestaciones endocrinometabólicas asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana . *Endocrinología* 1992 ; 39 : 35-41 .
283. Davies SV , Murray JA . Amphotericin B , aminoglycosides and hypomagnesemic tetany . *Br Med J* 1986 ; 292 : 1395-1396 .
284. Ferré C , Pujol M , Carratalá J , Gómez N . Tetania en una paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida tratada con Foscardin . *Med Clin (Barc)* 1992 ; 99 : 273-274 .
285. Díaz Pedroche C , Martínez E , Fernandez C . Tetania y Foscardin (carta) . *Med Clin (Barc)* 1993 ; 101 : 437 .
286. Wharton JM , Coleman DL , Wofsy CB , Luce JM , Blumenfeld W , Hadley WK et al . Trimethoprim sulfamethoxazole or pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency Syndrome . *Ann Intern Med* 1986 ; 105 : 37-44 .
287. Kruse K , Pankau R , Gosch A , Wohlfahrt K . Calcium metabolism in Williams Beuren syndrome . *J Pediatr* 1992; 121 : 902-907 .
288. Matsumoto A , Nitta M , Niwa A , Hosoda H , Shirai T , Sakamoto T et al . Williams Syndrome . A Middle aged case of markedly delayed diagnosis . *Resumen ; artículo original en: Jap Heart J* 1993 ; 34 : 653-659.
289. Gerhardt A , Greenberg A , Reilly JJ , Van Thiel DH . Hypercalcemia . A complication of advanced chronic liver disease . *Arch Intern Med* 1987 ; 147 : 274-277 .
290. Muhammedi MA , Piraino B , Rault R , Johnston JR , Puschett JB . Iatrogenic hypercalcemia in hemodialysis patients . *Clin Nephrol* 1991 ; 36 : 258-261 .
291. Greaves I , Grant AJ , Heath DA , Michel J , Adu D . Hypercalcaemia : changing causes over the past 10 years . *BMJ* 1992 ; 304 : 1284 .
292. Falchetti A , Bale AE , Amorosi A , Bordini C , Cicchi P , Bandini S et al . Progression of uremic hyperparathyroidism involves allelic loss on chromosome 11 . *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 76 : 139-144 .

293. Hadjis T , Grieff M , Lockhat D , Kaye M . Calcium metabolism in acute renal failure due to rhabdomyolysis. Clin Nephrol 1993 ; 39 : 22-27 .
294. Zerr B , Durand C , Ceccoli A , Fogliani J . Hypercalcemia grave apres rhabdomyolyse et insuffisance renale aigue . Ann Fr Anesth Reanim 1991 ; 10 : 482-485 .
295. Ostrov BE , Golsmith DP , Eichenfield AH , Athreya BH . Hypercalcemia during the resolution of calcinosis universalis in juvenile dermatomyositis . J Rheumatol 1991 ; 18 : 1730-1734 .
296. Diem K , Lentner C . Sangre . Sustancias inorganicas . En : Tablas científicas . Documenta Geigy . Barcelona . Ciba-Geigy . 1975 ; 572-579 .
297. Reeves CO , Palmer F , Bacchus H , Longerbeam JK . Differential diagnosis of hypercalcemia by the chloride phosphate ratio . Am J Surg 1975 ; 130 : 166-170 .
298. Díaz Curiel M , Castrillo JM , Rapado A . El cociente cloremia/fosforemia en el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario . Endocrinología 1977 ; 24 : 27-28 .
299. Higashi K , Morita M , Tajiri J , Sato T , Okazaki K , Arai S . Clinical usefulness of the Chloride 90/Phosphate ratio for distinguishing primary hyperparathyroidism from hypercalcemia due to other causes . Resumen ; artículo original en : Endocrinol Jpn 1985 ; 32: 421 .
300. Lind L , Ljunghall S . Serum chloride in the differential diagnosis of hypercalcemia . Exp Clin Endocrinol (Oxf) 1991 ; 98 : 179-184 .
301. Habener JF , Potts JT . Diagnóstico y diagnóstico diferencial en el hiperparatiroidismo primario . En: De Groot L . Endocrinología . Buenos Aires . Panamericana . 1981 ; 940-951 .
302. García Almansa A . Fisiopatología de las paratiroides . Exploración . En : Palacios JM. Endocrinología y Metabolismo . Madrid . Paz Montalvo . 1977 : 272-285 .
303. Martínez ME , Sánchez Cabezu MJ , García Llorente JA . Estudio bioquímico del metabolismo mineral . Medicine 1993 ; 6 : 1350-1356 .
304. De Walton RJ , Bijvoet OL . Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration . Lancet 1975 ; 2 : 309-310 .
305. Barranco L , Piedra C , Traba ML , Castrillo JM , Rapado A . El dintel renal de fósforo (T_{mp}/GFR) en el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario (HPP) . Endocrinología 1984 ; 31 Supl 3 : 98 .
306. Thode J . Ionized calcium and cyclic AMP in plasma and urine . Biochemical evaluation in calcium metabolic disease . Scand J Clin Lab Invest 1990 ; 197 : 1-45 .
307. Marcus R . Laboratory diagnosis of primary hyperparathyroidism . Endocrinol Metab Clin North Am 1989 ; 18: 647-658 .
308. Broadus AE , Rasmussen H . Clinical evaluation of parathyroid function . Am J Med 1981. 70 : 475-478 .

309. Livingstone JI , Tellez M , Burke M , Ashby PJ , Rinsler MG . A five year audit of the role of parathyroid hormone assays and thallium technetium isotope subtraction scanning in the preoperative investigation of primary hyperparathyroidism . Postgrad Med J 1991 ; 67 : 1055-1058 .
310. Endres DB , Villanueva R , Sharp CF , Singer FR . Measurement of parathyroid hormone . Endocrinol Metab Clin North Am 1989 ; 18 : 611-629 .
311. Nussbaum SR , Potts JT . Immunoassays for parathyroid hormone 1-84 in the diagnosis of hyperparathyroidism . J Bone Miner Res 1991 ; 6 Suppl 2 : 43-50 .
312. Kao PC , van Heerden JA , Grant CS , Klee GG , Khosla S . Clinical performance of parathyroid hormone immunometric assays . Mayo Clin Proc 1992 ; 67 : 637-645 .
313. Minisola S , Scarnecchia L , Romagnoli E , Carnevale V , Pacitti MT , Scarda A , et al . Conventional and new diagnostic applications of a two site immunochemiluminometric assay for parathyroid hormone . J Endocrinol Invest 1992 ; 15 : 483-489 .
314. Jódar E , Muñoz Torres M , Cespedes S , Quesada M , Rosell J , Morales I et al . Rentabilidad diagnóstica del uso combinado de las determinaciones de PTH-M y PTH-I en el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario . Endocrinología 1992 ; 39 Supl 1 : 79-80 .
315. Herfarth K , Schmidt Gayk H , Graf S , Maier A . Circadian rhythm and pulsatility of parathyroid hormone secretion in man . Clin Endocrinol (Oxf) 1992 ; 37 : 511-519 .
316. Kao PC , Lufkin EG . Graphic interpretation of serum parathyroid hormone , calcium and phosphorus values in primary hyperparathyroidism . Mayo Clin Proc 1993 ; 68 : 96-97 .
317. Orloff JJ , Soifer NE , Fodero JP , Dann P , Burtis WJ . Accumulation of carboxi-terminal fragments of parathyroid hormone related protein in renal failure . Kidney International 1993 ; 43 : 1371-1376 .
318. Blind E , Raue F , Gotzman J , Schmidt Gayk H , Kohl B , Ziegler R . Circulating levels of midregional parathyroid hormone related protein in hypercalcaemia of malignancy . Clin Endocrinol (Oxf) 1992 ; 37 : 290-297 .
319. Burtis WJ , Dann P , Gaich GA , Soifer NE . A high abundance midregion species of parathyroid hormone related protein. Immunological and chromatographic characterization in plasma . J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 78 : 317-322 .
320. Dunne FP , Rollason T , Ratcliffe WA , Marshall T , Heath DA . Parathyroid hormone related protein gene expression in invasive cervical tumours . Cancer 1994 ; 74 : 83-89 .
321. Insogna KL . Humoral hypercalcaemia of malignancy . Endocrinol Metab Clin North Am 1989 ; 18 : 779-794 .
322. Broadus AE , Mahaffey J , Bartter PC , Neer RM . Nephrogenous cyclic adenosine monophosphate as a parathyroid function test . J Clin Invest 1977 ; 60 : 771-783 .
323. Rapado E . Métodos bioquímicos . En : Enfermedades del metabolismo mineral y óseo . Madrid. Idepsa . 1990 ; 7-21 .

324. De la Piedra C , Torres R . Utilidad de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ósea de Paget , hiperparatiroidismo primario , hipercalcemia tumoral y osteoporosis postmenopáusica . I. Marcadores de formación ósea . An Med Interna 1990 ; 7 : 480-486 .
325. De la Piedra C , Torres R . Utilidad de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ósea de Paget , hiperparatiroidismo primario , hipercalcemia tumoral y osteoporosis postmenopáusica . II Marcadores de Reabsorción ósea . An Med Intern 1990 ; 7 : 534-538 .
326. Wong ET , Freir EF . The differential diagnosis of hypercalcemia . An algorithm for more effective use of laboratory test . JAMA 1982 ; 247 : 75-80.
327. Fraser P , Healy M , Rose N , Watson L . Discriminant functions in differential diagnosis of hypercalcemia . Lancet 1971 ; 1 : 1314-1319 .
328. Watson L , Moxham J , Fraser P . Hydrocortisone suppression test and discriminant analysis in differential diagnosis of hypercalcemia . Lancet 1980 ; 1 : 1320-1325 .
329. Boyd JC , Ladenson JH . Value of laboratory tests in the differential diagnosis of hypercalcemia. Am J Med 1984 ; 77 : 863-872 .
330. Lo Cascio V , Vallaperta P , Adami S , Cominacini L , Galvanini G , Bianchi I et al . Discriminant analysis in the differential diagnosis of hypercalcaemia . Clin Endocrinol (Oxf) 1978 ; 8 : 349-356 .
331. Transbol I , Jorgensen FS , Hornum I , Keiding N . Hypercalcaemia discrimination index : A multivariate analysis of parathyroid function in 107 hypercalcaemic patients . Acta Endocrinol (Copenh) 1977 ; 86 : 768-783.
332. Lafferty FW . Primary Hyperparathyroidism . Changing clinical spectrum , prevalence of hypertension , and discriminant analysis of laboratory test . Arch Intern Med 1981 ; 141 : 1761-1766 .
333. Benson L , Ljunghall S , Groth F , Palk H , Hvarfner A , Rastad J et al . Optimal discrimination of mild hyperparathyroidism with total serum calcium , ionized calcium and parathyroid hormone measurements . Ups J Med Sci 1987 ; 92 : 147-176 .
334. Gibb JA , Ogston SA , Paterson CR , Evans JR . Discriminant functions in differential diagnosis of hypercalcemic patients . Clin Chem 1990 ; 36 : 358-361 .
335. Shirata T , Miura H , Miyazawa K , Ouchi K . A screening for primary hyperparathyroidism using discriminant functions . Resumen ; artículo original en : Rinsho Byori 1989 ; 37 : 1045-1050 .
336. Lacher DA , Baumann RR , Boyd JC . Comparison of discriminant analysis in laboratory differentiation of hypercalcemia . Am J Clin Pathol 1988 ; 89 : 753-759 .
337. Frolich A , Friis Nielsen B , Conradsen K , Mc Nair P . Filtering clinically significant hypercalcaemia from non significant hypercalcaemia at the laboratory level . Scand J Clin Lab Invest 1993 ; 53 : 215-223 .
338. Muñoz Torres M , Díaz P.de Madrid J . Retos al diagnóstico hospitalario del hiperparatiroidismo primario . Med Clin (Barc) 1989 ; 93 : 209-210 .

339. Monchik JM , Lamberton RP , Roth U . Role of the oral calcium loading test with measurement of intact parathyroid hormone in the diagnosis of symptomatic subtle primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1992 ; 112 : 1103-1109 .
340. Anónimo . Determining the cause of hypercalcaemia . *Lancet* 1985 ; 1 : 376-377 .
341. Lafferty FW . Differential diagnosis of hypercalcemia . *J Bone Min Res* 1991 ; 6 Suppl 2 : 51-59 .
342. Endress DB . Hypercalcemia and parathyroid disorders . *Curr Opin Rheumatol* 1992 ; 4 : 383-388 .
343. Birkeland KI , Gallefoss F , Olsson S , Haug E . Primary hyperparathyroidism or hypercalcaemia of malignancy ? . *Scand J Clin Lab Invest* . 1992 ; 52 : 347-349 .
344. Ratcliffe WA , Hutchesson AC , Bundred NJ , Ratcliffe JG . Role of assays for parathyroid hormone related protein in investigation of hypercalcaemia . *Lancet* 1992 ; 339 : 164-167 .
345. Bilezikian JP . Management of hypercalcemia . *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 77 : 1445-1449 .
346. Logue FC , Beastall GH , Fraser WD , Reilly DJ . Determinaciones de la hormona paratiroidea completa . *BMJ (ed esp)* 1991 ; 6 : 11-13 .
347. Clerkin EP . Hyperparathyroidism . En : Cady B , Rossi LR . *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Filadelfia . Saunders . 1991 ; 243-253 .
348. Rosoff L . Presidential address : hyperparathyroidism hypergraphia , and just plain hype. *Surgery* 1985 ; 98 : 989-994 .
349. Broadus AE . Metabolismo mineral . En : Feliq P , Baxter JD , Broadus AE , Frohman LA . *Endocrinología y metabolismo* . Mexico . Mc Graw Hill . 1983 . 1023-1144 .
350. Bilezikian JP . Management of acute hypercalcemia . *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1196-1203 .
351. Ralston SH . Medical management of hypercalcemia . *Br J Clin Pharmacol* 1992 ; 34 : 11-20 .
352. Attie MF . Tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonato . *Hosp Pract (ed esp)* 1991 ; 6 : 36-42 .
353. Dodwell D , Howell A . Tratamiento de metástasis ósea . *B M J (ed esp)* 1992 ; 7 : 7-10.
354. Fukumoto S , Matsumoto T , Takebe K , Onaya T , Eto S , Nawata H et al . Treatment of malignancy associated hypercalcemia with YM175 , a new bisphosphonate : Elevated threshold for parathyroid hormone secretion in hypercalcemic patients . *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79: 165-170 .
355. Hughes TE , Hansen LA . Gallium nitrate . *Ann Pharmacother* 1992 ; 26 : 354-362 .
356. Kinirons MT . Newer agents for the treatment of malignant hypercalcemia . *Am J Med Sci* 1993 ; 305 : 403-406 .

357. Todd PA , Fitton A . Gallium nitrate . A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in cancer related hypercalcemia . Drugs 1991 ; 42 : 261-273 .
358. Arnaud CD . The calciotropic hormones & metabolic bone disease . En : Greenspan FS , Baxter JD . Basic & clinical Endocrinology . Norwalk . Appleton & Lange . 1994 ; 227-306 .
359. Grill V , Murray RM , Ho PW , Santamaria JD , Pitt P , Potts C et al . Circulating PTH and PTHrP levels before and after treatment of tumor induced hypercalcemia with pamidronate disodium (APD) . J Clin Endocrinol Metab 1992; 74 : 1468-1470 .
360. Glass AR , Eil C . Ketoconazole induced reduction in serum 1,25 dihydroxyvitamin D and total serum calcium in hypercalcemic patients . J Clin Endocrinol Metab 1988 ; 66 : 934-938.
361. Bia MJ , Insogna K . Treatment of sarcoidosis associated hypercalcemia with ketokonazole. Am J Kidney Dis 1991 ; 18 : 702-705 .
362. Saggese G , Bertelloni S , Baroncelli GI , Di Nero G . Ketoconazole decreases the serum ionized calcium and 1,25 dihydroxyvitamin D levels in tuberculosis associated hypercalcemia . Am J Dis Child 1993 ; 147 : 270-273 .
363. Shortliffe EH . La computadorización como auxiliar en la toma de decisiones clínicas . En : Kelley WN . Medicina Interna . Buenos Aires . Panamericana . 1990 ; 41-44 .
364. Hartnell T . El médico en casa . En : Inteligencia artificial : conceptos y programas . Madrid . Anaya Multimedia . 1985 ; 129-151 .
365. Feigenbaum EA , McCorduck P . Especialistas de Silicio . En : La quinta generación . Barcelona . Planeta . 1984 ; 75-117 .
366. Trias R . Inteligencia artificial en medicina . Estado actual y perspectivas . Med Clin (Barc) 1993 ; 100 Supl 1 : 45-46 .
367. Fieschi M . Introduccion . En : Inteligencia artificial en Medicina . Sistemas expertos. Barcelona . Masson . 1987 ; 1-5 .
368. Baxt WG . Use of an artificial neuronal network for the diagnosis of myocardial infarction. Ann Intern Med 1991 ; 115 : 843-848 .
369. Griner PF , Mayewski RJ , Mushlin AI , Greenland P . Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures . Ann Intern Med 1981 ; 94 : 553-593 .
370. Mc Neil BJ , Keeler E , Adelstein SJ . Primer on certain elements of medical decision making . N Eng J Med 1975 ; 293 : 211-215 .
371. Naylor C . Un experto basado en reglas y escrito en BASIC . En : Construya su propio sistema experto . Madrid . Díaz de Santos . 1986 ; 241-272 .
372. Hartnell T . Razonamiento difuso . En : Sistemas expertos . Introduccion al diseño y aplicaciones . Madrid . Anaya Multimedia . 1986 ; 73-85 .

373. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals International Committee of Medical Journal Editors . JAMA 1993 ; 269 : 2282-2286 .
374. Pulido M . Declaraciones adicionales del Comité Internacional de Directores Médicos (Grupo de Vancouver) . Med Clin (Barc) 1994 ; 102 : 546-549 .
375. Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas . Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas . Med Clin (Barc) 1991 ; 97 : 181-186 .
376. Caldeiro MA , Feliu E , Foz M , Gracia D , Herranz G , Lience E et al . Citaciones y referencias bibliográficas . En : Manual de estilo . Publicaciones biomédicas . Barcelona . Doyma . 1993 ; 307-320 .
377. Gallacher SJ , Fraser WD , Farquharson MA , Logue FC , Mcardle C , Boyle IT et al . Case of the month . Coincidental occurrence of primary hyperparathyroidism and cancer associated hypercalcaemia in a middle aged man . Clin Endocrinol (Oxf) 1993 ; 38 : 433-437 .
378. Bernard JD , Rimalho J , Pourrut JC , Hoff J , Becue J . Hypercalcemia and breast cancer related to parathormone like secretion by liver metastases . Gynecol Oncol 1992 ; 47 : 255-259.
379. Palmer M , Adami HO , Krusemo UB , Ljunghall S . Increased risk of malignant disease after surgery for primary hyperparathyroidism . A nationwide cohort study . Am J Epidemiol 1988 ; 127 : 1031-1040 .
380. Safe AF , Cooper S . Primary hyperparathyroidism and renal cell carcinoma in an elderly patient : a rare association . Br J Clin Pract 1992 ; 46 : 136-137 .
381. Heath DA . Primary hyperparathyroidism . Clinical presentation and factors influencing . Clinical management. Endocrinol Metab Clin North Am 1989 ; 18 : 631-646 .
382. Rao DS , Antonelli R , Kane KR , Kuhn JE , Hetnal C . Primary hyperparathyroidism and monoclonal gammopathy . Henry Ford Hosp Med J . 1991 ; 39 : 41-44 .
383. Tousssirot E , Bille F , Henry JF , Acquaviva PC . Coexisting kappa light chain multiple myeloma and primary hyperparathyroidism . Scand J Rheumatol 1994 ; 23 : 49-50.
384. Rosen C , Segal H , Hartz CE , Mroz F , Carlton E . Primary hyperparathyroidism in an elderly patient with multiple myeloma . J Am Geriatr Soc 1992 ; 40 : 703-705 .
385. Daras M , Georgakopoulos T , Avdelidis D , Gravani A , Tuchman AJ . Spinal cord compression in primary hyperparathyroidism . Report of a case and review of the literature . Spine 1990 ; 15 : 238-240 .
386. Kashkari S , Kelly TR , Bethem D , Pepe RG . Osteitis fibrosa cystica (brown tumor) of the spine with cord compression : report of a case with needle aspiration biopsy findings . Diagn Cytopathol 1990 ; 6 : 349-353 .
387. Graziani M , Donnet A , Antipoff M , Gaborit P , Hassoun , Grisoli F . Tumeur brune de Recklinghausen du rachis cervical revelatrice d'une hyperparathyroïdie primaire . Neurochirurgie 1991 ; 37 : 394-397 .
388. Yokota N , Kuribayashi T , Nagamine M , Tanaka M , Matsukura S , Wakisaka S . Paraplegia caused by brown tumor in primary hyperparathyroidism . Case report . J Neurosurg 1989 ; 71 : 446-448 .

389. Sarda AK , Arunabh , Vijayaraghavan M , Kapur M . Paraplegia due to osteitis fibrosa secondary to primary hyperparathyroidism . Report of a case . Resumen ; artículo original en: Surg Today 1993 ; 23 : 1003-1005 .
390. Motateanu M , Deruaz JP , Fankhauser H . Spinal tumour due to primary hyperparathyroidism causing sciatica . Case report . Neuroradiology 1994 ; 36 : 134-136 .
391. Nair S , Vender J , McCormack TM , Black P , Batzdorf U , Larson BJ . Renal osteodystrophy of the cervical spine . Neurological implications . Neurosurgery 1993 ; 33 : 349-355 .
392. Mundy GR , Ibbotson KJ , Souza SM , Simpson EL , Jacobs JW , Martin TJ . The hypercalcemia of cancer . Clinical implications and pathogenic mechanisms . N Eng J Med 1984 ; 310 : 1718-1727 .
393. Fujino T , Watanabe T , Yamaguchi K , Nagasaki K , Onishi E , Iwanoto I et al . The development of hypercalcemia in a patient with an ovarian tumor producing parathyroid hormone related protein . Cancer 1992 ; 70 : 2845-2850 .
394. Fleischhacker DS , Young RH . Dysgerminoma of the ovary associated with hypercalcemia . Gynecol Oncol 1994 ; 52 : 87-90 .
395. Panesar NS , Au KM , Leung NW , Sheck CC , Swaminathan R . Nephrogenous cyclic AMP in primary hepatocellular carcinoma patients with or without hypercalcaemia . Clin Endocrinol (Oxf) 1991 ; 35 : 527-532 .
396. Breton I , Gargallo M , Lopez de la Torre M , Moreno B . Hiperparatiroidismo . En : Moreno B , Gargallo M , Lopez de la Torre M . Diagnóstico y tratamiento en Endocrinología . Madrid. Díaz de Santos . 1994 : 279-292 .
397. Fitzpatrick LA , Bilezikian JP . Primary hyperparathyroidism . En : Becker . Principles and practice of endocrinology and metabolism . Philadelphia . Lippincott . 1990 : 430-437 .
398. Selle JG , Altemeier WA , Fullen WD , Goldsmith RE . Cholelithiasis in hyperparathyroidism. 1972 ; 105 : 369-373 .
399. Octavio JM , Martín M , Mató JA , Alvarez C , Gómez F . Pancreatitis aguda asociada a hiperparatiroidismo primario . Rev Esp Enf Digest 1991 ; 80 : 210-212 .
400. Lever EG , Refetoff S , Strauss FH , Nguyen M , Kaplan EL . Coexisting thyroid and parathyroid disease . Are they related ? . Surgery 1983 ; 94 : 893-900 .
401. Simón I , Simó R , Mesa J , Aguadé S , Boada L , Sureda DG . Gammagrafía de sustracción con cloruro de talio 201 y pertecnetato de tecnecio 99m frente a la ultrasonografía de alta resolución en la localización de las glándulas paratiroides en el hiperparatiroidismo primario. Med Clin (Barc) 1992 ; 99 : 774-777 .
402. Kairaluoma MV , Makarainen H , Kelloso J , Hakipuro K , Pirttiäho H , Kairaluoma MI . Preoperative ultrasound in patients undergoing initial neck exploration for primary hyperparathyroidism . Ann Chir Gynaecol 1993 ; 82 : 171-176 .

403. Funari M , Campos Z , Gooding GA , Higgins CB . MRI and ultrasound detection of asymptomatic thyroid nodules in hyperparathyroidism . *J Comput Assist Tomogr* 1992 ; 16 : 615-619 .
404. Attie JN , Vardhan R . Association of hyperparathyroidism with nonmedullary thyroid carcinoma : review of 31 cases . *Head Neck* 1993 ; 15 : 20-23 .
405. Monereo S , Cambor M , Elviro R , Garrido M . Problemática del nódulo tiroideo . En: Moreno B , Gargallo M , Lopez de la Torre M . Diagnóstico y tratamiento en Endocrinología . Madrid . Díaz de Santos . 1994 : 239-251 .
406. Fedorak IJ , Salti G , Fulton N , Schark C , Straus FH , Kaplan EL . Increased incidence of thyroid cancer in patients with primary hyperparathyroidism . A continuing dilemma . *Am Surg* 1994 ; 60 : 427-431 .
407. Carretier M , Barbier J , L'hyperparathyroïdie primitive : etiologie , physiopathologie , histoire naturelle . *Ann Chir* 1992 ; 46 : 646-652 .
408. Paloyan E , Lawrence AM , Oslapas R , Jaroz H , Davis M , Ernst K et al . L'hyperparathyroïdie et la thyroïdite d'Hashimoto : coincidence ou consequence . *Ann Chir* 1990 ; 44 : 376-377 .
409. Smith MA , Mc Henry C , Oslapas R , Hofmann C , Hessel P , Paloyan E . Altered TSH levels associated with increased serum 1,25 dihydroxyvitamin D3 : a possible link between thyroid and parathyroid disease . *Surgery* 1989 ; 106 : 987-991 .
410. Gillet C , Bergmann P , Francois D , Body JJ , Corvilain J . Low basal thyrotropin with normal thyroid function in primary hyperparathyroidism . *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989 ; 121: 638-642 .
411. Higashi K , Morita M , Tajiri J , Shimada T , Umeda T , Sato T . Low serum reverse T3 levels in patients with primary hyperparathyroidism . *Horm Metab Res* 1987 ; 19 : 325-327 .
412. Mc Gowan DM , Vaswani A , Shperling I . Coexisting hyperparathyroidism with thyrotoxicosis . *J Endocrinol Invest* 1991 ; 14 : 305-310 .
413. ToursarKissian B , Sloan DA , Schwartz RW . Coexisting hyperthyroidism and primary hyperparathyroidism . *Surgery* 1993 ; 113 : 716-718 .
414. Bergenfelz A , Ahren B . Hyperthyroxinemia after surgery for primary hyperparathyroidism . *Langenbecks Arch Chir* 1994 ; 379 : 178-181 .
415. Peter SA , Brignol YF . Mixedema masking primary hyperparathyroidism . *J Natl Med Assoc* 1993 ; 85 : 471-472 .
416. Kadowaki MH , Fulton N , Schark C , Ryan JW , Yousefzadeh DK , Fedorak I et al . Difficulties of parathyroidectomy after previous thyroidectomy . *Surgery* 1989 ; 106 : 1018-1023 .

417. Díaz J , De Madrid P , Muñoz Torres M , Morales I , Torres Vela E , Ruiz Requena ME et al . Sensibilidad , especificidad y utilidad diagnóstica de los índices bioquímicos de función paratiroidea en el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario . *Endocrinología* 1986 ; 33 Supl 1 : 34 .
418. Nikkila MT , Saaristo JJ , Koivula TA . Clinical and biochemical features in primary hyperparathyroidism . *Surgery* 1989 ; 105 : 148-153 .
419. Lacher DA . Comparison of nonparametric recursive partitioning to parametric discriminant analysis in laboratory differentiation of hypercalcemia . *Clin Chim Acta* 1991 ; 204 : 199-207.
420. Rapado A , González E , Jaller JJ , Aguado J . Anemia en el Hiperparatiroidismo primario (carta). *Med Clin (Barc)* 1989 ; 92 : 118 .
421. Malmäeus J , Granberg PO , Halvorsen J , Akerstrom G , Johansson H . Parathyroid surgery in Scandinavia . *Acta Chir Scand* 1988 ; 154 : 409-413 .
422. Feliciano DV . Parathyroid pathology in an intrathyroidal position . *Am J Surg* 1992 ; 164 : 496-500 .
423. Conn JM , Goncalves MA , Mansour KA , McGarity WC . The mediastinal parathyroid . *Am Surg* 1991 ; 57 : 62-66 .
424. Clark OH . Mediastinal parathyroid tumors . *Arch Surg* 1988 ; 123 : 1096-1100 .
425. Gaz RD . Recurrent or persistent hyperparathyroidism : surgical approach . En : Cady B , Rossi RL . *Surgery of the thyroid and parathyroid glands* . Filadelfia . Saunders . 1991 ; 295-308 .
426. Nies C , Hasse C , Zielke A , Wagner PK , Rothmund M . Cystic parathyroid gland adenomas: pathological anatomic variants of parathyroid gland adenomas or a separate disease entity?. *Langenbecks Arch Chir* 1992 ; 377 : 158-161 .
427. Rutledge R , Stiegel M , Thomas CG , Wild RE . The relation of serum calcium and immunoparathormone levels to parathyroid size and weight in primary hyperparathyroidism . *Surgery* 1985 ; 98 : 1107-1112 .
428. Saadeh G , Licata A , Esselstyn C , Gupta M . Relationship of parathyroid adenoma volume and biochemical function . *Horm Res* 1989 ; 32 : 142-144 .
429. Saxe AW , Lincenberg S , Hamburger SW . Can the volumen of abnormal parathyroid tissue be predicted by preoperative biochemical measurement ? . *Surgery* 1987 ; 102 : 840-845 .
430. Williams JG , Wheeler MH , Aston JP , Brown RC , Woodhead JS . The relationship between adenoma weight and intact (1-84) parathyroid hormone leverl in primary hyperparathyroidism . *Am J Surg* 1992 ; 163 : 301-304 .
431. Wagner PK , Rothmund M . Untersuchungen zur korrelation von tumorgewicht und typish pathologischen laborparametern beim primären und sekundären hyperparathyreoidismus . *Langenbecks Arch Chir* 1983 ; 360 : 133-139.
432. Bisquerra R. Análisis factorial . En *Introducción conceptual al análisis multivariable*. Tomo I . Barcelona . Promociones y publicaciones universitarias . 1989 : 287-345 .

Apéndice. I

LISTADO DEL PROGRAMA PRINCIPAL.

```
10 REM *****
20 REM BALANCE METABOLICO FOSFO-CALCICO
30 REM   Felipe Carretero de Nicolas .
40 REM           Octubre 1992
50 REM *****
60 CLS
70 KEY OFF
80 SCREEN 1
90 REM *****
100 REM   Presentacion (Pt 0)
110 REM *****
120 LINE (50,50)-(255,140),2,B
130 LOCATE 12,11 : PRINT" BALANCE METABOLICO "
140 LOCATE 14,11: PRINT "   FOSFO - CALCICO  "
150 PRINT:PRINT:PRINT:PRINT:PRINT
160 PRINT "               V: 1.2 (PC)"
170 PRINT: PRINT "               Oct.1992"
180 GOSUB 6680
190 REM *****
200 REM           Entrada de Datos
210 REM *****
220 CLS
230 GOSUB 6620
240 PRINT
250 PRINT "               DATOS PERSONALES           1"
260 PRINT: PRINT
270 LINE (90,25)-(228,44),2,B
280 INPUT "Nombre: ",G$
290 PRINT
300 INPUT "Fecha: ",H$
310 PRINT
320 INPUT "Sexo ( v/m ): ",V$ : LET M$="n": IF V$="m"
THEN PRINT : INPUT "Menopausia ( s/n ) : ",M$
330 PRINT
```

```

340 INPUT "Edad: ",EDAD
350 PRINT
360 PRINT
370 INPUT "      DATOS CORRECTOS (s/n): ",S$
380 IF S$="n" THEN GOTO 190
390 IF S$="" THEN GOTO 370
400 CLS
410 GOSUB 6620
420 PRINT
430 PRINT "          DATOS EN SANGRE          2"
440 LINE (90,25)-(220,44),2,B
450 PRINT
460 INPUT "      - Calcio en mg/dl..... ",CAAC
470 INPUT "      - Fosforo en mg/dl..... ",FS
480 INPUT "      - Cloro en mEq/l..... ",CLOS
490 INPUT "      - Creatinina en mg/dl... ",CRS
500 INPUT "      - B.U.N. en mg/dl..... ",BUN
510 INPUT "      - Proteinas Tot.en gr%.. ",PTS
520 INPUT "      - Albumina en gr%..... ",ALB
530 INPUT "      - Ph sérico..... ",PH
540 INPUT "      - Bicarbonato en mEq/l.. ",BIC
550 INPUT "      - PTH en mU/ml..... ",PTH
560 INPUT "      - AMPc en nmol/dl..... ",AMS
570 INPUT "      - Magnesio en mEq/l..... ",MAG
580 INPUT "      - Fosf. Alc. en U/dl.... ",FAL
590 INPUT "      - Calc. ión. en mEq/dl.. ",CIO
600 INPUT "      - V.S.G. en mm/h..... ",VSG
610 INPUT "      - Hematocrito en %..... ",HCT
620 PRINT
630 INPUT "          DATOS CORRECTOS ( s/n ) : ",Y$
640 IF Y$="n" THEN GOTO 400
650 IF Y$="" THEN GOTO 630
660 CLS
670 GOSUB 6620
680 PRINT:PRINT"          DATOS EN ORINA          3"
690 PRINT
700 LINE (88,25)-(217,44),2,B
710 INPUT "      - Diuresis (Ca) en cc... ",VCA
720 PRINT
730 INPUT "      - Calciuria en mgr%..... ",CO
740 PRINT
750 INPUT "      - Diuresis (Fosf) en cc. ",VFO
760 PRINT
770 INPUT "      - Fosfaturia en mgr%.... ",FO
780 PRINT
790 INPUT "      - Creatininuria en mg%.. ",CRO
800 PRINT
810 INPUT "      - AMPc en nmol/ml..... ",AMP
820 PRINT
830 PRINT

```

```

840 INPUT "          DATOS CORRECTOS ( s/n ): ",X$
850 IF X$="n" THEN GOTO 660
860 IF X$="" THEN GOTO 840
870 LET COPI=0
880 LET IMPRI=0
890 REM *****
900 REM  Presentacion de Datos (Pt 1)
910 REM *****
920 IF IMPRI = 1 THEN LPRINT CHR$(12):LPRINT"

Pag. 1 ":LPRINT
930 CLS
940 GOSUB 6620
950 PRINT ;G$;"      ";H$
960 PRINT
970 PRINT "EDAD: ";EDAD;"          Sangre          Orina "
980 PRINT
990 PRINT "      CALCIO      ";CAAC;"      mg%"
1000 PRINT "      FOSFORO      ";FS;"      mg%"
1010 PRINT "      CLORO      ";CLOS;"      mE/l"
1020 PRINT "      CREATIN.      ";CRS;"      mg%"
1030 PRINT "      B.U.N.      ";BUN;"      mg%"
1040 PRINT "      PRO.TOT.      ";PTS;"      gr%"
1050 PRINT "      ALBUMINA      ";ALB;"      gr%"
1060 PRINT "      PH      ";PH
1070 PRINT "      BICARB.      ";BIC;"      mE/l"
1080 PRINT "      PTH      ";PTH;"      mU/ml"
1090 PRINT "      AMPc      ";AMS;"      nm/dl"
1100 PRINT "      MAGNESIO      ";MAG;"      mE/l"
1110 PRINT "      FOSF.ALC.      ";FAL;"      U/dl"
1120 PRINT "      CAL.ION.      ";CIO;"      mE/dl"
1130 PRINT "      V.S.G.      ";VSG
1140 PRINT "      HEMATOC.      ";HCT
1150 LOCATE 8,29 : PRINT CO;" mg%"
1160 LOCATE 9,29: PRINT FO;" mg%"
1170 LOCATE 11,29: PRINT CRO;" mg%"
1180 LOCATE 18,29: PRINT AMP;"nm/ml"
1190 PSET (20,50)
1200 DRAW "C2;R290;D136;L290;U136"
1210 PSET (220,50)
1220 DRAW "C2;D136"
1230 PSET (105,50)
1240 DRAW "C2;D136"
1250 GOSUB 6680
1260 REM *****
1270 REM      SUBROUTINA CA IONICO
1280 REM *****
1290 IF IMPRI=1 THEN LPRINT:LPRINT:LPRINT
1300 GOSUB 3550
1310 REM *****

```



```

1320 REM      Indices del Fosfato (3 pt)
1330 REM *****
1340 LET ACCR=INT (10*CRO*(VFO/1440)/CRS)/10
1350 LET AFF=INT (10 * FO*(VFO/1440)/FS)/10
1360 LET IEP=INT(100*((AFF/ACCR)-(.055*FS)+.07))/100
1370 LET RTP=INT(10*100*(1-(AFF/ACCR)))/10
1380 LET AUT=INT(100*AMP*CRS/(CRO/100))/100
1390 LET FZO=0
1400 IF CAAC>10.5 OR CAAC<8.5 THEN LET FZO=1
1410 LET CAS=INT(10*(CAAC-ALB+4))/10
1420 IF CAS>10.5 OR CAS<8.5 THEN LET FZO=0
1430 LET CLC= INT(10*CO*(VCA/1440)/CAS)/10
1440 IF IMPRI=1 THEN LPRINT:LPRINT:LPRINT
1450 CLS
1460 PRINT "Ca Correg.(Alb).... ";CAS;" mg%"
1470 PRINT
1480 PRINT "Aclar.Creatinina... ";ACCR;" ml/min"
1490 PRINT
1500 PRINT "Ind. Cloro/Fosf.... ";INT(CLOS/FS)
1510 PRINT
1520 PRINT "          VALORES DEL APMc":PRINT "
-----"
1530 PRINT "AMPc Urin.Total.... ";AUT;" nm%mlGF":PRINT
1540 PRINT "AMPc Nefrogenico...
";INT(100*(AUT-AMS))/100;" nm%mlGF":PRINT
1550 PRINT"          EXCRECCION DE FOSFATO": PRINT "
-----"
1560 PRINT "Fosfaturia 24 h....
";INT(FO*VFO/10)/10;"mg(";VFO;"cc)":PRINT
1570 PRINT "Aclar. Fosfato..... ";AFF:PRINT
1580 PRINT "Exc.Fracc.Fosf..... ";INT
(100*AFF/ACCR)/100: PRINT
1590 PRINT "Ind.Excr.Fosf..... ";IEP:PRINT
1600 PRINT "Reab.Tub.Fosf..... ";RTP
1610 IF AFF>13.5 THEN LOCATE 17,32 : PRINT "ALTO":GOTO
1640
1620 IF AFF<8.100001 THEN LOCATE 17,32 : PRINT
"BAJO":GOTO 1640
1630 LOCATE 17,32 :PRINT"NORMAL"
1640 IF AFF/ACCR>.15 THEN LOCATE 19,32 : PRINT
"ALTO":GOTO 1670
1650 IF AFF/ACCR<.05 THEN LOCATE 19,32 : PRINT
"BAJO":GOTO 1670
1660 LOCATE 19,32 : PRINT "NORMAL"
1670 IF IEP>.1 THEN LOCATE 21,32 : PRINT "ALTO":GOTO
1700
1680 IF IEP<-.1 THEN LOCATE 21,32 : PRINT "BAJO":GOTO
1700
1690 LOCATE 21,32 : PRINT "NORMAL"
1700 IF RTP>90 THEN LOCATE 23,32 : PRINT "ALTO":GOTO

```

```

1730
1710 IF RTP<85 THEN LOCATE 23,32 : PRINT "BAJO":GOTO
1730
1720 LOCATE 23,32 : PRINT "NORMAL"
1730 GOSUB 6680
1740 REM *****
1750 REM      Subrutina TMP/GFR
1760 REM *****
1770 IF IMPRI=1 THEN LPRINT CHR$(12):LPRINT"

Pag. 2":LPRINT
1780 GOSUB 2730
1790 REM *****
1800 REM      Excreccion de Calcio (5 Pt)
1810 REM *****
1820 IF IMPRI=1 THEN LPRINT:LPRINT:LPRINT
1830 CLS
1840 PRINT"          EXCRECCION DE CALCIO"
1850 PRINT"          -----"
1860 PRINT:PRINT
1870 PRINT"Calciuria 24 h .. "; INT(CO*VCA/10)/10;"mg
(";VCA;"cc)"
1880 PRINT
1890 PRINT"Aclar.Calcio..... ";CLC
1900 PRINT
1910 LET IECA=INT(100*(CO*CRS/CRO))/100
1920 PRINT"Ind.Exc.Calc..... ";IECA
1930 PRINT
1940 LET URCC=INT(10*(CO*VCA)/(CRO*VFO))/10
1950 PRINT"Ca/Creat(Orina).. ";URCC
1960
PRINT:PRINT:PRINT:PRINT"-----"
-----"
1970 PRINT:PRINT
1980 PRINT "Producto Ca X P = ";CAS*FS
1990 IF IECA>.175 AND V$="v" THEN LOCATE
9,30:PRINT"ALTO": GOTO 2020
2000 IF IECA>.15 AND V$="m" THEN LOCATE
9,30:PRINT"ALTO": GOTO 2020
2010 LOCATE 9,30:PRINT"NORMAL"
2020 IF URCC>.265 THEN LOCATE 11,30 :PRINT"ALTO":GOTO
2050
2030 IF URCC<.06 THEN LOCATE 11,30 :PRINT"BAJO":GOTO
2050
2040 LOCATE 11,30 : PRINT"NORMAL"
2050 REM Continua el programa
2060 GOSUB 6680
2070 REM *****
2080 REM      Subrutina Relacion Ca/Pth
2090 REM *****

```

```

2100 IF IMPRI=1 THEN LPRINT:LPRINT:LPRINT
2110 GOSUB 4120
2120 REM *****
2130 REM      DISCRIM.MULTIVARIANTE
2140 REM *****
2150 IF IMPRI=1 THEN LPRINT CHR$(12):LPRINT"

Pag. 3":LPRINT
2160 GOSUB 8830
2170 REM *****
2180 REM      Subrutina Discrim.Fraser
2190 REM *****
2200 IF IMPRI=1 THEN LPRINT:LPRINT:LPRINT
2210 GOSUB 4500
2220 REM *****
2230 REM      Subrutina Valoracion Datos
2240 REM *****
2250 IF IMPRI=1 THEN LPRINT:LPRINT:LPRINT
2260 GOSUB 5710
2270 REM *****
2280 REM      Valoracion Automatica
2290 REM *****
2300 IF IMPRI=1 THEN LPRINT CHR$(12)
2310 IF CAS>10.5 THEN GOSUB 4980
2320 IF CAS<8.5 THEN GOSUB 5330
2330 IF CAS<=10.5 AND CAS>=8.5 THEN GOSUB 5540
2340 REM *****
2350 REM      Valoracion Manual
2360 REM *****
2370 CLS
2380 PRINT: PRINT "      VALORACION POR EXPERTO HUMANO"
2390 PRINT"_____ "
2400 PRINT:PRINT:PRINT
2410 IF COPI=0 THEN INPUT" ",T$:GOTO 2440
2420 IF COPI=1 THEN PRINT "      ";T$
2430 GOSUB 6680
2440 LET COPI=1
2450 REM *****
2460 REM      Menu Final
2470 REM *****
2480 CLS
2490 GOSUB 6620
2500 PRINT:PRINT:PRINT:PRINT
2510 PRINT"      Volver a ver los resultados.. v"
2520 PRINT:PRINT
2530 PRINT"      Imprimir los resultados ..... i"
2540 PRINT:PRINT
2550 PRINT"      Realizar otro balance..... b"
2560 PRINT:PRINT
2570 PRINT"      Fin del Programa..... f"

```

```

2580 PRINT:PRINT:PRINT:PRINT
2590 INPUT "          v, i, b, f : ",S$
2600 IF S$="v" THEN LET IMPRI=0 : GOTO 890
2610 IF S$="i" THEN GOTO 2650
2620 IF S$="b" THEN RUN
2630 IF S$="f" THEN SYSTEM
2640 IF S$=" " THEN GOTO 2590
2650 CLS : PRINT: PRINT: PRINT
2660 PRINT "          IMPRESION DE PANTALLAS
=====":PRINT:PRINT:PRINT
2670 PRINT "          La impresión de pantallas se
realiza con la utilidad GRAFTRAX          por lo que debe
en cada pantalla          pulsar simultaneamente : "
2680 PRINT:PRINT:PRINT
2690 PRINT "          MAYUSCULAS(Derecha) + IMPR PANT."
2700 LET IMPRI=1
2710 GOSUB 6680
2720 GOTO 890
2730 REM *****
2740 REM          Grafica Tmp/GFR (4 Pt)
2750 REM *****
2760 CLS
2770 PRINT "          NOMOGRAMA TMP/GFR (Bijvoet)"
2780 PRINT:PRINT:PRINT
2790 PRINT "          TmP/GFR          RTF%":PRINT
2800 PRINT "          0          5          100"
2810 PRINT "          F"
2820 PRINT "          O"
2830 PRINT "          S 1          4"
2840 PRINT "          F          99"
2850 PRINT "          O          95"
2860 PRINT "          R 2          3          90"
2870 PRINT "          O          80"
2880 PRINT "          70"
2890 PRINT "          M 3          2          60"
2900 PRINT "          G          50"
2910 PRINT "          /          40"
2920 PRINT "          D 4          1          30"
2930 PRINT "          L          20"
2940 PRINT "          10"
2950 PRINT "          5          0          00"
2960 LINE (56,173)-(56,55):LINE
(56,55)-(158,173):LINE(158,173)-(158,54)
2970 LINE (53,55)-(59,55)
2980 LINE (53,79)-(59,79)
2990 LINE (53,102)-(59,102)
3000 LINE (53,125)-(59,125)
3010 LINE (53,149)-(59,149)
3020 LINE (53,173)-(59,173)
3030 LINE (54,68)-(58,68)

```

```

3040 LINE (54,90)-(58,90)
3050 LINE (54,113)-(58,113)
3060 LINE (54,136)-(58,136)
3070 LINE (54,161)-(58,161)
3080 LINE (155,54)-(161,54)
3090 LINE (155,77)-(161,77)
3100 LINE (155,102)-(161,102)
3110 LINE (155,125)-(161,125)
3120 LINE (155,149)-(161,149)
3130 LINE (155,173)-(161,173)
3140 LINE (156,66)-(160,66)
3150 LINE (156,90)-(160,90)
3160 LINE (156,113)-(160,113)
3170 LINE (156,137)-(160,137)
3180 LINE (156,161)-(160,161)
3190 REM Escala de RTF
3200 LINE (94,103)-(100,103)
3210 LINE(99,108)-(105,108)
3220 LINE(104,114)-(110,114)
3230 LINE(109,120)-(115,120)
3240 LINE(113,125)-(119,125)
3250 LINE(117,129)-(123,129)
3260 LINE(121,133)-(127,133)
3270 LINE(125,139)-(131,139)
3280 LINE(132,146)-(138,146)
3290 LINE(137,152)-(143,152)
3300 LINE(145,162)-(151,162)
3310 REM Calculo de coordenadas
3320 IF RTP>=10 THEN LET X=INT(85+.9*(20-RTP)):LET
Y=INT(23.6*FS)-INT(98+.9*(20-RTP))
3330 IF RTP>=20 THEN LET X=INT(78+.7*(30-RTP)):LET
Y=INT(23.6*FS)-INT(90+.8*(30-RTP))
3340 IF RTP>=30 THEN LET X=INT(73+.5*(40-RTP)):LET
Y=INT(23.6*FS)-INT(84+.6*(40-RTP))
3350 IF RTP>=40 THEN LET X=INT(68+.5*(50-RTP)):LET
Y=INT(23.6*FS)-INT(78+.6*(50-RTP))
3360 IF RTP>=50 THEN LET X=INT(64+.4*(60-RTP)):LET
Y=INT(23.6*FS)-INT(73+.5*(60-RTP))
3370 IF RTP>=60 THEN LET X=INT(60+.4*(70-RTP)):LET
Y=INT(23.6*FS)-INT(69+.4*(70-RTP))
3380 IF RTP>=70 THEN LET X=INT(56+.4*(80-RTP)):LET
Y=INT(23.6*FS)-INT(65+.4*(80-RTP))
3390 IF RTP>=80 THEN LET X=INT(51+.5*(90-RTP)):LET
Y=INT(23.6*FS)-INT(60+.5*(90-RTP))
3400 IF RTP>=90 THEN LET X=INT(46+.5*(95-RTP)):LET
Y=INT(23.6*FS)-INT(54+.6*(95-RTP))
3410 IF RTP>=95 THEN LET X=INT(41+1*(99-RTP)):LET
Y=INT(23.6*FS)-INT(47+1.1*(99-RTP))
3420 IF RTP>=99 THEN LET X=41:LET Y=INT(23.6*FS)-47
3430 IF RTP<10 OR RTP>99 THEN LOCATE 23,3:PRINT "RTF

```

POR FUERA DE MIS PREVISIONES.

```
3440 LINE
(56,200-(145-INT(23.6*FS)))-(56+X,200-(145-INT(23.6*FS)
+Y))
3450 LINE
(56+X,200-(145-INT(23.6*FS)+Y))-(56+X+X,200-(145-INT(23
.6*FS)+Y+Y))
3460 LET TMP=INT((10*((Y*102/X)+118-23.6*FS))/23.6)/10
3470 LOCATE 13,24:PRINT;TMP
3480 PSET (187,110):DRAW "C2;R30;U20;L30;D20;"
3490 IF V$="m" AND M$="s" THEN LOCATE 3,14 : PRINT
"V.N: 2.8-4.5 (Menop.)"
3500 IF V$="m" AND M$<>"s" THEN LOCATE 3,14 : PRINT
"V.N: 2.6-4.5 (Premenop.)"
3510 IF V$="v" THEN LOCATE 3,14 : PRINT "V.N: 2.5-4.2"
3520 IF EDAD<15 THEN LOCATE 3,14 :PRINT "V.N: 4.5-5.2
(Crecim.)"
3530 GOSUB 6680
3540 RETURN
3550 REM *****
3560 REM   Grafica Calcio Ionico (Pt 2)
3570 REM *****
3580 CLS
3590 PRINT "   CALCIO IONICO (Mc Lean y Hastings)"
3600 PRINT
3610 PRINT "           8       7"
3620 PRINT "   16"
3630 LOCATE 5,23:PRINT "6"
3640 PRINT : PRINT "C 14
3650 PRINT "A           5   A   NORMAL:"
3660 PRINT : PRINT "T 12           I
4.2-5.2"
3670 PRINT "O           4   O"
3680 PRINT "T           N"
3690 PRINT "A 10           I"
3700 PRINT "L           C"
3710 PRINT "           3   O"
3720 PRINT "   8"
3730 PRINT "M           M   VALOR"
3740 PRINT "G           G"
3750 PRINT "/   6           2   /"
3760 PRINT "D           D"
3770 PRINT "L           L"
3780 PRINT "   4"
3790 PRINT "           4   5   6   7   8   9   Prt gr%"
3800 PSET (32,25)
3810 DRAW "D167;R143;U167;L143"
3820 FOR A=56 TO 152 STEP 24 : PSET (A,192): DRAW "U3"
: NEXT A
3830 FOR A=32 TO 175 STEP 24 : PSET (30,(200-A)): DRAW
```

```

"R4" : NEXT A
3840 LINE (74,192)-(110,25)
3850 LINE (32,75)-(107,25)
3860 LINE (32,83)-(124,27)
3870 LINE (32,91)-(145,25)
3880 LINE (32,99)-(167,25)
3890 LINE (32,108)-(175,33)
3900 LINE (32,116)-(175,46)
3910 LINE (32,122)-(175,59)
3920 LINE (32,132)-(175,74)
3930 LINE (32,141)-(175,86)
3940 LINE (32,149)-(175,101)
3950 LINE (32,159)-(175,116)
3960 LINE (32,168)-(175,133)
3970 LINE (32,176)-(175,150)
3980 LINE (32,185)-(175,164)
3990 FOR Y=8 TO 175 STEP 4
4000 PSET (INT ((PTS-3)*24)+32,(200-Y))
4010 NEXT Y
4020 FOR X=33 TO 175 STEP 4
4030 PSET (X,200-(INT((CAAC-2)*12)+8))
4040 NEXT X
4050 LET X=INT ((PTS-3)*24)+32: LET Y= INT
((CAAC-2)*12)+8
4060 LET CICAL=4.5+((Y+3*(176-X)/7)-126)/25
4070 LET CICAL= INT (10*CICAL)/10
4080 LOCATE 19,30 : PRINT CICAL
4090 PSET (227,124): DRAW "C2;R48;D34;L48;U34"
4100 GOSUB 6680
4110 RETURN
4120 REM *****
4130 REM      Grafica Ca/Pth (Pt 6)
4140 REM *****
4150 CLS
4160 PRINT"          RELACION CA/PTH"
4170 PRINT"          ====="
4180 PRINT"  Pth":PRINT:PRINT
4190 PRINT"  4":PRINT"          PsHpP"
4200 PRINT"          Def.Vit.D"
4210 PRINT : PRINT"  3":PRINT:PRINT"
IR      HPP"
4220 PRINT:PRINT"  2":PRINT:PRINT:PRINT:PRINT" 1
      HHM+IR"
4230 PRINT"          Nr Sr"
4240 PRINT:PRINT"          HipoP          HHM"
4250 PRINT"          Ca":PRINT"
      2      4      6      8      10      12      14"
4260 LINE (23,28)-(23,35)
4270 LINE (20,36)-(26,36)
4280 LINE (20,40)-(26,40)

```

```

4290 LINE (23,41)-(23,173):LINE(23,173)-(249,173)
4300 FOR A=39 TO 249 STEP 15: LINE (A,172)-(A,170):
NEXT A
4310 FOR A=56 TO 152 STEP 32 : LINE
(24,200-A)-(26,200-A): NEXT A
4320 LINE (152,138)-(182,158),,B,&HCCCC
4330 REM Coordinadas
4340 LET ABCISA=24+INT(CAS*15): IF ABCISA>250 THEN LET
ABCISA=250
4350 LET ORDEN=24+INT(PTH*32): IF ORDEN>160 THEN LET
ORDEN=167
4360 FOR A=27 TO ORDEN STEP 3 :PSET (ABCISA,200-A):NEXT
A
4370 FOR A=24 TO ABCISA STEP 3 :PSET (A,200-ORDEN):NEXT
A
4380 REM Valoracion Ca/Pth
4390 LET D$=""
4400 IF CAS<8.5 AND PTH>1.2 THEN LET D$="PsHipoPar o
Def.Vit.D":LINE (60,40)-(140,70),2,B
4410 IF CAS<8.5 AND PTH<.6 THEN LET
D$="HipoParatiroidismo":LINE (76,155)-(135,172),2,B
4420 IF CAS>=8.5 AND CAS<=10.5 AND PTH >1.2 THEN LET
D$="Insufic. Renal":LINE (155,80)-(180,104),2,B
4430 IF CAS>=8.5 AND CAS<=10.5 AND PTH <=1.2 THEN LET
D$="Normal":LINE (150,136)-(184,160),2,B
4440 IF CAS>10.5 AND PTH >1.2 THEN LET
D$="HiperParatir.Prim." :LINE (200,82)-(237,102),2,B
4450 IF CAS>10.5 AND PTH <.6 THEN LET
D$="Hipercal.Hum.Malig." :LINE (198,154)-(244,172),2,B
4460 IF CAS>10.5 AND CAS<=11.5 AND PTH <1.2 AND PTH>=.6
THEN LET D$="Sarcoidosis" :LINE (182,136)-(203,160),2,B
4470 IF CAS>11.5 AND PTH <1.2 AND PTH>=.6 THEN LET
D$="Hipercal.Hum.Mal.+I.R." :LINE
(198,131)-(262,151),2,B
4480 GOSUB 6680
4490 RETURN
4500 REM *****
4510 REM Discriminantes de Fraser(Pt 8)
4520 REM *****
4530 CLS
4540 PRINT"          DISCRIMINANTES DE FRASER"
4550 PRINT:PRINT:PRINT"   FSD"
4560 PRINT:PRINT"                                E"
4570 PRINT:PRINT"      -20      B"
4580 PRINT:PRINT:PRINT:PRINT
4590 PRINT"      -16"
4600 PRINT:PRINT:PRINT:PRINT
4610 PRINT"      -12      C      D"
4620 PRINT"          A"
4630 PRINT:PRINT:PRINT"          -4      0      4      8

```



```

FPD"
4640 LOCATE 5,28 :PRINT"A=HPP,FA N"
4650 LOCATE 6,28 :PRINT"B=HPP,FA 7"
4660 LOCATE 7,28 :PRINT"E=HPP,FA 777"
4670 LOCATE 8,28 :PRINT"C=HHM,U,P 7"
4680 LOCATE 9,28 :PRINT"D=HHM,U,P777"
4690 LINE (210,24)-(314,76),,B,&HCCCC
4700 PSET (52,30): DRAW "D130;R172"
4710 FOR A=1 TO 13 :PSET (51,160-(10*A)):DRAW "R2":
NEXT A
4720 FOR A=1 TO 17 : PSET (54+(10*A),160):DRAW
"U2":NEXT A
4730 CIRCLE (98,125),25
4740 CIRCLE (96,87),25
4750 CIRCLE (137,116),25
4760 CIRCLE (142,64),25
4770 CIRCLE (190,112),25
4780 LET FPD=(3.8375*FS*.326)-(.823*LOG
(FAL)/LOG(10))-(.1095*CLOS)+(.0048*BIC)+(4.2989*LOG(BUN
*.353)/LOG(10))+(.0125*VSG)+4.0532
4790 LET
FSD=-(.9198*FS*.326)-(3.6206*LOG(FAL)/LOG(10))-(.103*CL
OS)+(.1475*BIC)-(1.7608*LOG(BUN*.353)/LOG(10))+(.0025*V
SG)+1.7088
4800 LET FPD=124+INT(FPD*10)
4810 LET FSD=40+INT((ABS(FSD)-10)*10)
4820 FOR A=(200-FSD) TO 160 STEP 3 : PSET(FPD,A):NEXT A
4830 FOR A=52 TO FPD STEP 3 :PSET (A,200-FSD):NEXT A
4840 CIRCLE (FPD,200-FSD),4,2
4850 LET F$="EXTERIOR A HPP Y HHM."
4860 IF 841>=((ABS(FPD-98))^2+(ABS(FSD-75))^2) THEN LET
F$="HPPP.":CIRCLE (98,125),25,2
4870 IF 841>=((ABS(FPD-96))^2+(ABS(FSD-113))^2) THEN
LET F$="HPPP.CON DISCRETA OST.FIBR.":CIRCLE
(96,87),25,2
4880 IF 841>=((ABS(FPD-142))^2+(ABS(FSD-136))^2) THEN
LET F$="HPPP.CON INTENSA OST.FIBR.":CIRCLE
(142,64),25,2
4890 IF 841>=((ABS(FPD-137))^2+(ABS(FSD-84))^2) THEN
LET F$="HIPERCAL.HUM.MALIGN.":CIRCLE (137,116),25,2
4900 IF 841>=((ABS(FPD-190))^2+(ABS(FSD-88))^2) THEN
LET F$="HIPERCAL.HUM.MAL.CON I.R.":CIRCLE
(190,112),25,2
4910 IF 625>=((ABS(FPD-98))^2+(ABS(FSD-75))^2) THEN LET
F$="HPPP.":CIRCLE (98,125),25,2
4920 IF 625>=((ABS(FPD-96))^2+(ABS(FSD-113))^2) THEN
LET F$="HPPP.CON DISCRETA OST.FIBR.":CIRCLE
(96,87),25,2
4930 IF 625>=((ABS(FPD-142))^2+(ABS(FSD-136))^2) THEN
LET F$="HPPP.CON INTENSA OST.FIBR.":CIRCLE

```

```

(142,64),25,2
4940 IF 625>=((ABS(FPD-137))^2+(ABS(FSD-84))^2) THEN
LET F$="HIPERCAL.HUM.MALIGN.":CIRCLE (137,116),25,2
4950 IF 625>=((ABS(FPD-190))^2+(ABS(FSD-88))^2) THEN
LET F$="HIPERCAL.HUM.MAL.CON I.R.":CIRCLE
(190,112),25,2
4960 GOSUB 6680
4970 RETURN
4980 REM *****
4990 REM Diagnost.Hipercalcemia(Pt10)
5000 REM *****
5010 CLS
5020 PRINT:PRINT "      DIAGNOSTICO DE HIPERCALCEMIA"
5030 PRINT "      Sistema Experto Basado en Reglas."
5040 PRINT"      "
5050 IF FZO=1 THEN LET R$="      - Falsa Hipercalcemia
debida a Dis-      proteinemia .":GOTO 5220
5060 IF TMP<=2.7 AND PTH>1.4 AND (AUT-AMS)>2.7 AND
CLOS/FS>33 AND LAF3>0 THEN LET R$="      -
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO      ( 99 %
Certeza ).":GOTO 5220
5070 IF TMP<=2.7 AND PTH>1.4 AND CLOS/FS>33 AND LAF3>0
THEN LET R$="      - Muy probable HIPERPARATIROIDISMO
PRIMARIO.":GOTO 5220
5080 IF TMP<=2.7 AND PTH>1.2 AND LAF3>0 THEN LET R$="
- Probable HIPERPARATIROIDISMO
PRIMARIO.":GOTO 5220
5090 IF TMP<=2.7 AND PTH>.7 AND CLOS/FS>33 AND FS<3 AND
PH<7.4 AND BIC<22 AND URCC>.26 AND LAF3>0 THEN LET R$="
- Posible HIPERPARATIROIDISMO
PRIMARIO.":GOTO 5220
5100 IF TMP>2.7 AND PTH<=1.2 AND (AUT-AMS)<=2.7 AND
CLOS/FS<=33 AND LAF3<0 AND URCC>300 AND CAS>12 THEN
R$="      - 1. METASTASIS OSEAS .      - 2.
HIP.HUM.MALIG. TIPO LINFOMA.      Solicitar 1,25 OH2 D
para diag.difer.":GOTO 5210
5110 IF TMP<=2.7 AND PTH<.6 AND (AUT-AMS)>2.7 AND
CLOS/FS<33 THEN LET R$="      - Muy probable HIPERCALCEMIA
HUMORAL      DE LA MALIGNIDAD.Solicitar PTH rP.":GOTO
5210
5120 IF TMP<=2.7 AND PTH<1.6 AND CLOS/FS<33 AND LAF3<0
THEN LET R$="      - Posible HIPERCALCEMIA HUMORAL DE LA
MALIGNIDAD . Solicitar PTH rP.":GOTO 5210
5130 IF TMP>2.7 AND ((CO*VCA/10)/10)<150 AND UCCR<.06
AND PTH<1.4 AND LAF3>0 THEN R$="      - Hipercalcemia por
TIAZIDAS .":GOTO 5210
5140 IF TMP>2.7 AND ((CO*VCA/10)/10)>250 AND UCCR>.26
AND PTH<1.5 AND CAS<12 THEN R$="      - HIPERTIROIDISMO ,
SARCOIDOSIS ,      - INTOX. ALUMINICA, INMOVILIZACION
.      Determinar 25 y 1,25 OH D.":GOTO 5210

```

```

5150 IF TMP>2.7 AND ((CO*VCA/10)/10)>250 AND UCCR>.26
AND PTH<1.2 AND PH>7.4 THEN R$=" - INTOXICACION POR
VIT.D.":GOTO 5210
5160 IF TMP>2.7 AND ((CO*VCA/10)/10)<120 AND UCCR<.1
AND PTH<1.8 AND MAG>2.1 AND EDAD<25 THEN R$=" -
HIPERCALCEMIA HIPOCALCIURICA FAMILIAR
.":GOTO 5210
5170 IF TMP>2.7 AND ((CO*VCA/10)/10)<120 AND UCCR<.1
AND PTH<1.8 AND MAG>2.1 AND EDAD>=25 THEN R$=" -
Hipercalcemia por LITIO.":GOTO 5210
5180 IF TMP>2.7 AND ((CO*VCA/10)/10)<160 AND UCCR<.1
AND PTH<1.2 AND PH>7.4 THEN R$=" - SINDROME DE LECHE Y
ALCALINOS.":GOTO 5210
5190 IF ACCR<65 AND (CAS*FS)>100 THEN R$=" -
INSUFICIENCIA RENAL POSTAGUDA
(RABDOMIOLISIS).":GOTO 5210
5200 LET R$=" - No tengo prevista esta situacion
en mi Base de Conocimiento.
CONSULTAR A EXPERTO HUMANO."
5210 PRINT:PRINT "Hipercalcemia de causa NO
PARATIROIDEA":REM Reenvio del programa en causas no
paratiroideas.
5220 REM Reenvio del programa en causas paratiroideas.
5230 IF V$="v" AND ACCR<65 THEN LET U$=" - Existe una
INSUFICIENCIA RENAL que altera los indices del
Fosfato y eleva la PTH-COOH .
- Determinar
PTH-I."
5240 IF V$="m" AND ACCR<60 THEN LET U$=" - Existe una
INSUFICIENCIA RENAL que altera los indices del
Fosfato y eleva la PTH-COOH .
- Determinar
PTH-I."
5250 PRINT:PRINT:PRINT" El Diagnostico mas probable
es :":PRINT
5260 PRINT R$
5270 PRINT:PRINT
5280 PRINT U$
5290 GOSUB 6680
5300 GOSUB 9610
5310 GOSUB 6730
5320 RETURN
5330 REM *****
5340 REM Diagnost.Hipocalcemia
5350 REM *****
5360 CLS
5370 PRINT:PRINT " DIAGNOSTICO DE HIPOCALCEMIA"
5380 PRINT " Sistema Experto Basado en Reglas"
5390 PRINT" "
5400 PRINT:PRINT:PRINT

```

```

5410 IF FZO=1 THEN LET R$="FALSA HIPOCALCEMIA POR
DISPROTEINEMIA.":GOTO 5500
5420 IF MAG>0 AND MAG<1.5 THEN LET R$=" EXISTE UNA
HIPOMAGNESEMIA QUE PUEDE EXPLICAR EL CUADRO POR SI
SOLA.
REPETIR ESTUDIO TRAS REPLECCION DE MG.":GOTO 5500
5430 IF V$="v" AND ACCR<65 THEN LET R$=" EXISTE UNA
INSUFICIENCIA RENAL QUE PUEDE SER LA CAUSANTE DEL
CUADRO.
LA PTH-COOH ESTA FALSAMENTE ELEVADA.":GOTO 5500
5440 IF V$="m" AND ACCR<60 THEN LET R$=" EXISTE UNA
INSUFICIENCIA RENAL QUE PUEDE SER LA CAUSANTE DEL
CUADRO.
LA PTH-COOH ESTA FALSAMENTE ELEVADA.":GOTO 5500
5450 IF FS<3.5 THEN LET R$=" CUADRO SUGESTIVO DE
ALTERACION ME- TABOLICA DE LA VITAMINA D, U OTRAS
CAUSAS EXTRA-PARATIROIDIAS.":GOTO 5500
5460 IF PTH<.6 AND AUT-AMS<.34 THEN LET R$=" CUADRO
DIAGNOSTICO DE HIPOPARATIROI- DISMO PRIMARIO.":GOTO
5500
5470 IF PTH>1.2 AND AUT-AMS<.34 THEN LET R$=" CUADRO
SUGESTIVO DE PSEUDO-HIPOPARA- TIROIDISMO TIPO I, O
HIPOPARATIROI- DISMO PSEUDO-IDIOPATICO.
INDICACION DE TEST DE ELLSW-HOWARD.":GOTO 5500
5480 IF PTH>1.2 AND AUT-AMS>.34 THEN LET R$=" CUADRO
SUGESTIVO DE PSEUDO-HIPOPARA- TIROIDISMO TIPO II .

INDICACION DE TEST DE ELLSW-HOWARD.":GOTO 5500
5490 LET R$=" NO TENGO PREVISTA ESTA SITUACION EN
MI BASE DE CONOCIMIENTO. CONSULTAR A
EXPERTO HUMANO."
5500 REM Reenvio del programa
5510 PRINT R$
5520 GOSUB 6680
5530 RETURN
5540 REM *****
5550 REM Diagnostico Normocalc.
5560 REM *****
5570 CLS
5580 PRINT:PRINT " DIAGNOSTICO DE NORMOCALCEMIA"
5590 PRINT " Sistema Experto Basado en Reglas"
5600 PRINT" "
5610 IF CAS>=8.5 AND CAS<=10.5 AND PTH<=1.2 AND FS>3
THEN R$=" SITUACION NORMAL.":GOTO 5660
5620 IF CAS>=8.5 AND CAS<=10.5 AND PTH>1.2 AND V$="m"
AND ACCR<60 THEN R$=" ENFERMA CON INSUFICIENCIA
RENAL":GOTO 5660
5630 IF CAS>=8.5 AND CAS<=10.5 AND PTH>1.2 AND V$="v"
AND ACCR<65 THEN R$=" ENFERMO CON INSUFICIENCIA
RENAL":GOTO 5660

```

```

5640 IF CAS>=8.5 AND CAS<=10.5 AND PTH<=1.2 AND FS<3
THEN R$="  DESCARAR HIPOFOSFOREMIA PARANEO-
PLASICA.  SE DESCARTA ALTERACION PARATIROIDEA.":GOTO
5660
5650 LET R$="  NO TENGO PREVISTA ESTA SITUACION EN
MI BASE DE CONOCIMIENTO.                                CONSULTAR A
EXPERTO HUMANO."
5660 REM Reenvio del programa
5670 PRINT:PRINT:PRINT:PRINT
5680 PRINT R$
5690 GOSUB 6680
5700 RETURN
5710 REM *****
5720 REM      Valoracion de Datos(Pt 9)
5730 REM *****
5740 CLS
5750 PRINT:PRINT "              RESUMEN Y VALORACION"
5760 PRINT"_____ "
5770 IF V$="m" THEN LET O$="Enferma"
5780 IF V$="v" THEN LET O$="Enfermo"
5790 IF CAS>10.5 THEN LET P$="Hipercalcemia"
5800 IF CAS<8.5 THEN LET P$="Hipocalcemia"
5810 IF CAS>8.5 AND CAS<10.5 THEN LET
P$="Normocalcemia"
5820 PRINT O$;" de";EDAD;"años con ";P$;". "
5830 PRINT
5840 REM FOSFORO
5850 IF FS<2.7 AND M$="s" THEN PRINT "- Hipofosforemia
en menopausica."
5860 IF FS>=2.7 AND FS<=4.5 AND M$="s" THEN PRINT "-
Normofosforemia en menopausica."
5870 IF FS>4.5 AND M$="s" THEN PRINT "- Hiperfosforemia
en menopausica."
5880 IF FS<2.5 AND M$<>"s" THEN PRINT "- Hipofosforemia
."
5890 IF FS>=2.5 AND FS<=4.5 AND M$<>"s" THEN PRINT "-
Normofosforemia ."
5900 IF FS>4.5 AND M$<>"s" THEN PRINT "-
Hiperfosforemia ."
5910 REM CALCIO IONICO
5920 IF CIO>0 AND CIO<2.2 THEN PRINT "- Calcio ionico
(Electrodo) bajo."
5930 IF CIO>=2.2 AND CIO<=2.4 THEN PRINT "- Calcio
ionico (Electrodo) normal."
5940 IF CIO>2.4 THEN PRINT "- Calcio ionico (Electrodo)
alto."
5950 IF CIO=0 AND CICAL<4.2 THEN PRINT "- Calcio ionico
(Nomograma) bajo."
5960 IF CIO=0 AND CICAL>=4.2 AND CICAL<=5.2 THEN PRINT
"- Calcio ionico (Nomograma) normal."

```

```

5970 IF CIO=0 AND CICAL>5.2 THEN PRINT "- Calcio ionico
(Nomograma) alto."
5980 REM CLORO
5990 IF CLOS < 96 THEN PRINT "- Hipocloremia."
6000 IF CLOS >=96 AND CLOS<=104 THEN PRINT "-
Normocloremia."
6010 IF CLOS >104 THEN PRINT "- Hiperclorremia."
6020 REM INDICE CLORO/FOSFORO
6030 IF INT(CLOS/FS)<=33 THEN PRINT"- Indice CL/P no
elevado."
6040 IF INT(CLOS/FS)>33 THEN PRINT"- Indice CL/P
elevado."
6050 REM FUNCION RENAL
6060 IF V$="v" AND ACCR<65 THEN PRINT"- Insuficiencia
Renal."
6070 IF V$="v" AND ACCR>=65 THEN PRINT"- Funcion Renal
Normal."
6080 IF V$="m" AND ACCR<60 THEN PRINT"- Insuficiencia
Renal."
6090 IF V$="m" AND ACCR>=60 THEN PRINT"- Funcion Renal
Normal."
6100 IF MAG>0 AND MAG<1.5 THEN PRINT "- Hipomagnesemia
."
6110 IF MAG>=1.5 AND MAG<=2.4 THEN PRINT "-
Normomagnesemia ."
6120 IF MAG>2.4 THEN PRINT "- Hipermagnesemia ."
6130 REM ALBUMINA
6140 IF ALB<3.5 THEN PRINT"- Hipoalbuminemia ."
6150 IF ALB>=3.5 AND ALB<=4.8 THEN PRINT"-
Normoalbuminemia ."
6160 IF ALB>4.8 THEN PRINT"- Hiperalbuminemia ."
6170 REM ACIDO-BASE
6180 IF PH<7.4 AND BIC<22 THEN PRINT "- Acidosis
Metabolica .":GOTO 6220
6190 IF PH<7.4 AND BIC>26 THEN PRINT "- Acidosis No
Metabolica .":GOTO 6220
6200 IF PH>7.4 THEN PRINT "- Alcalosis .":GOTO 6220
6210 PRINT"- Equilibrio Acido-Base ."
6220 REM reenvio.
6230 PRINT
6240 REM TMP/GFR
6250 IF EDAD<15 AND TMP<4.5 THEN PRINT "- TMP/GFR Bajo
(Crecimiento).":GOTO 6370
6260 IF EDAD<15 AND TMP>=4.5 AND TMP<=5.2 THEN PRINT "-
TMP/GFR Normal(Crecimiento).":GOTO 6370
6270 IF EDAD<15 AND TMP>5.2 THEN PRINT "- TMP/GFR Alto
(Crecimiento).":GOTO 6370
6280 IF TMP<2.5 AND V$="v" THEN PRINT "- TMP/GFR Bajo
."
6290 IF TMP>=2.5 AND TMP<=4.2 AND V$="v" THEN PRINT "-

```

```

TMP/GFR Normal ."
6300 IF TMP>4.2 AND V$="v" THEN PRINT "- TMP/GFR Alto
."
6310 IF TMP<2.6 AND V$="m" AND M$<>"s" THEN PRINT "-
TMP/GFR Bajo ."
6320 IF TMP>=2.6 AND TMP<=4.3 AND V$="m" AND M$<>"s"
THEN PRINT "- TMP/GFR Normal ."
6330 IF TMP>4.3 AND V$="m" AND M$<>"s" THEN PRINT "-
TMP/GFR Alto ."
6340 IF TMP<2.8 AND V$="m" AND M$="s" THEN PRINT "-
TMP/GFR Bajo ."
6350 IF TMP>=2.8 AND TMP<=4.5 AND V$="m" AND M$<>"s"
THEN PRINT "- TMP/GFR Normal ."
6360 IF TMP>4.5 AND V$="m" AND M$<>"s" THEN PRINT "-
TMP/GFR Alto ."
6370 REM reenvio
6380 REM PTH
6390 IF PTH<.6 THEN PRINT"- Pth Baja ."
6400 IF PTH>=.6 AND PTH<=1.2 THEN PRINT"- Pth Normal ."
6410 IF PTH>1.2 THEN PRINT"- Pth Alta ."
6420 REM AMPc URINARIO
6430 IF AUT<1.83 THEN PRINT "- AMPc Urinario Total Bajo
."
6440 IF AUT>=1.83 AND AUT<=4.5 THEN PRINT "- AMPc
Urinario Total Normal ."
6450 IF AUT>4.5 THEN PRINT "- AMPc Urinario Total Alto
."
6460 REM AMPc NEFROGENICO
6470 IF AUT-AMS<.34 THEN PRINT "- AMPc Nefrogenico Bajo
."
6480 IF AUT-AMS>=.34 AND AUT-AMS<=2.7 THEN PRINT "-
AMPc Nefrogenico Normal ."
6490 IF AUT-AMS>2.7 THEN PRINT "- AMPc Nefrogenico Alto
."
6500 REM Relacion Ca/Pth
6510 PRINT "- Rel. Ca/Pth:";D$
6520 IF CAS<=10.5 THEN GOTO 6580
6530 REM DISCRIMINANTES MULTIVARIANTE
6540 PRINT"- D.Laff. 1:";N$;" 2:";Z$;" 3:";C$
6550 PRINT"- D.Wong: ";W$;" Lo Cascio: ";Q$
6560 REM DISCRIMINANTES DE FRASER
6570 PRINT"- D.Fraser=";F$
6580 REM REENVIO
6590 GOSUB 6680
6600 RETURN
6610 REM *****
6620 REM Titulo de pantallas
6630 REM *****
6640 PRINT "*****"
6650 PRINT " BALANCE METABOLICO FOSFO-CALCICO"

```

```

6660 PRINT "*****"
6670 RETURN
6680 REM *****
6690 REM Subrutina paso pantalla
6700 REM *****
6710 IF INKEY$ = "" THEN GOTO 6680
6720 RETURN
6730 REM *****
6740 REM Hipercalc.Experto Heuristico
6750 REM *****
6760 CLS
6770 IF COPI=1 THEN GOSUB 8210
6780 IF COPI=1 THEN PRINT:PRINT:PRINT El Diagnostico
mas probable es ":PRINT:PRINT:PRINT"
";K$:LINE(50,74)-(260,94),2,B
6790 IF COPI=1 AND K$<>"Hiperparat. Primario.." THEN
PRINT:PRINT:PRINT:PRINT "Hipercalcemia de causa NO
PARATIROIDEA"
6800 IF COPI =1 THEN GOSUB 6690:GOTO 8190
6810 RESTORE
6820 REM REDUCIR LAS MATRICES DE LA SIGUIENTE LINEA
SEGUN LAS NECESIDADES
6830 DIM A$(50),B(50,50),C(50),D(50),E$(50),F(50),E(50)
6840 LET TT=16
6850 LET DQ=15
6860 FOR A=1 TO TT :READ A$(A):NEXT A
6870 FOR A=1 TO DQ :READ E$(A):NEXT A
6880 OPEN "I",#1,"DATOS"
6890 FOR A=1 TO 50
6900 IF EOF(1) THEN GOTO 6990
6910 INPUT#1,C(A),D(A),F(A),E(A)
6920 NEXT A
6930 FOR A=1 TO 50
6940 FOR B=1 TO 50
6950 IF EOF(1) THEN GOTO 6990
6960 INPUT#1,B(A,B)
6970 NEXT B
6980 NEXT A
6990 CLOSE #1
7000 GOSUB 8210
7010 PRINT:PRINT:PRINT
7020 PRINT" <RETURN>.....MODO DE APRENDIZAJE
(Solo con Diagnosticos
de certeza)"
7030 PRINT:PRINT:PRINT
7040 PRINT" <TECLA>+<RETURN>...MODO DE TRABAJO
(Con Diagnosticos de
certeza y problemas)"
7050 PRINT:PRINT:PRINT
7060 INPUT"",T$

```



```

7070 REM VALORACION
7080 CLS
7090 GOSUB 8210
7100 IF T$="" THEN PRINT "                      MODO DE
APRENDIZAJE"
7110 IF T$<>"" THEN PRINT "                      MODO DE
TRABAJO"
7120 PRINT"                      Valoracion de 0 a 1: "
7130 PRINT
7140 LET ADD=.5
7150 FOR J=1 TO DQ
7160 ADD=ADD+ADD
7170 IF T$<>"" AND TT>2 THEN 7270:REM PREVISION POR SI
LA PREGUNTA SE PUEDE OMITIR
7180 GOSUB 8260
7190 PRINT " - ";E$(J);"..=";INT(C(J)*100)/100
7200 LINE(199,56+(8*J))-(301,62+(8*J)),,B
7210 LINE(200,57+(8*J))-(200+(C(J)*100),61+(8*J)),2,BF
7220 C(J)=ADD*C(J)
7230 NEXT J
7240 GOSUB 6680
7250 GOTO 7350
7260 REM *****
7270 REM DECIDE SI LA PREGUNTA SE PUEDE OMITIR
7280 LET JUMP=1
7290 FOR W=1 TO TT
7300 IF ABS(B(W,J)-B(1,J))>.7 THEN JUMP=0
7310 NEXT W
7320 IF JUMP=0 THEN 7180
7330 C(J)=B(W,J)
7340 GOTO 7230
7350 REM *****
7360 REM TOMA DE DECISION
7370 FOR J=1 TO TT
7380 D(J)=0:E(J)=0:F(J)=0
7390 NEXT J
7400 ADD=.5
7410 FOR J=1 TO TT
7420 ADD=ADD+ADD
7430 FOR X=1 TO DQ
7440 REM JUEGA CON LOS VALORES DE LAS TRES LINEAS
SIGUIENTES PARA LOGRAR UNA MAYOR EFICACIA
7450 IF ABS(C(X)-B(J,X))<.2*ADD THEN D(J)=D(J)+1.5
7460 IF ABS(C(X)-B(J,X))<.6*ADD THEN E(J)=E(J)+.4
7470 IF ABS(C(X)-B(J,X))<1.2*ADD THEN F(J)=F(J)+.2
7480 NEXT X
7490 NEXT J
7500 A1=1:A2=1:A3=1
7510 F1=1:F2=1:F3=1
7520 FOR J=1 TO TT

```

```

7530 IF D(J)>F1 THEN F1=D(J):A1=J
7540 IF E(J)>F2 THEN F2=E(J):A2=J
7550 IF F(J)>F3 THEN F3=F(J):A3=J
7560 NEXT J
7570 REM *** PRESENTA EL RESULTADO ***
7580 CLS: GOSUB 8210
7590 PRINT:PRINT
7600 CF=0
7610 PRINT "    El DIAGNOSTICO mas probable es :":PRINT
7620 PRINT "        ";A$(A1):PRINT:LET K$=A$(A1)
7630 LINE (50,68)-(260,85),2,B
7640 IF A2<>A1 THEN PRINT "    El siguiente mas probable
es :":PRINT:PRINT"        ";A$(A2):CF=1:PRINT
7650 IF A3<>A2 AND A3<>A1 THEN PRINT "    El siguiente
mas probable es :":PRINT:PRINT"        ";A$(A3):CF=2:PRINT
7660 PRINT
7670 PRINT"    ¿ ES CORRECTO EL DIAGNOSTICO MAS
PROBABLE ?(SI=s / NO=n / INCIERTO=i)";
7680 INPUT"L$,
7690 IF L$="i" THEN GOTO 8190
7700 IF L$<>"s" AND L$<>"n" THEN 7680
7710 IF L$="s" AND T$<>" " THEN GOTO 8080
7720 IF L$="s" THEN 7900
7730 IF TT=2 AND A1=1 THEN A1=2:GOTO 7900
7740 IF TT=2 THEN A1=1:GOTO 7900
7750 IF CF=0 THEN 7810
7760 LOCATE 21,1:PRINT "    ¿ ES CORRECTA MI SEGUNDA
ELECCION ?                ( S/N )    ";
7770 INPUT"L$, L$
7780 IF L$="n" THEN 7810
7790 IF CF=1 THEN A1=A2:GOTO 7900
7800 IF CF=2 THEN A1=A3: GOTO 7900
7810 CLS:GOSUB 8210
7820 FOR J=1 TO TT
7830 PRINT "    ";J;" - ";A$(J)
7840 NEXT J
7850 PRINT
7860 PRINT "¿CUAL ES LA SOLUCION CORRECTA ";
7870 INPUT A1
7880 IF A1<1 OR A1>TT THEN 7870
7890 REM ** EDUCACION DEL PROGRAMA**
7900 FOR J=1 TO DQ
7910 IF B(A1,J)<>0 THEN B(A1,J)=(C(J)+5.5*B(A1,J))/6
7920 IF B(A1,J)=0 THEN B(A1,J)=C(J)
7930 B(A1,J)=INT(100*B(A1,J))/100
7940 NEXT J
7950 FOR J=1 TO TT
7960 CLS
7970 GOSUB 8210

```

```

7980 PRINT "          ";A$(J)
7990 PRINT
8000 FOR K=1 TO DQ
8010 PRINT "          ";E$(K);B(J,K)
8020 NEXT K
8030 LOCATE 14,25:PRINT"BASE ACTUAL DE"
8040 LOCATE 16,25:PRINT"CONOCIMIENTOS."
8050 GOSUB 6680
8060 NEXT J
8070 PRINT
8080 REM Grabacion de Datos
8090 OPEN "O",#1,"DATOS"
8100 FOR A=1 TO 50
8110 WRITE#1,C(A),D(A),F(A),E(A)
8120 NEXT A
8130 FOR A=1 TO 50
8140 FOR B=1 TO 50
8150 WRITE#1,B(A,B)
8160 NEXT B
8170 NEXT A
8180 CLOSE #1
8190 REM Final de Subrutina
8200 RETURN
8210 REM Titulacion de Pantallas
8220 PRINT:PRINT"          DIAGNOSTICO DE HIPERCALCEMIA"
8230 PRINT"          Sistema Experto Heuristico"
8240 PRINT"_____ "
8250 RETURN
8260 REM Subrutina de Valoracion
8270 IF E$(J)="Edad....." THEN C(J)=(EDAD/100)
8280 IF E$(J)="Sexo....." AND V$="v" THEN C(J)=0
8290 IF E$(J)="Calcemia....." THEN C(J)=(CAS-10.5)/5
8300 IF E$(J)="Fosforemia..." THEN C(J)=(FS-2)/4
8310 IF E$(J)="Cloro/Fosf..." THEN
C(J)=((CLOS/FS)-20)/30
8320 IF E$(J)="Ph....." THEN C(J)=(PH-7)/.8
8330 IF E$(J)="Ca X Fosf...." THEN
C(J)=((CAS*FS)-30)/60
8340 IF E$(J)="Pth-COOH....." THEN C(J)=PTH/3
8350 IF E$(J)="Ampc.Nefrog.." THEN C(J)=(AUT-AMS)/6
8360 IF E$(J)="Magnesio....." THEN C(J)=(MAG)/4
8370 IF E$(J)="Calciuria...." THEN
C(J)=((CO*VCA)/100)/500
8380 IF E$(J)="Ca/Creatin..." THEN C(J)=URCC/.32
8390 IF E$(J)="TmP/GFR....." THEN C(J)=((TMP-1)/5)
8400 IF E$(J)="Lafferty3...." AND LAF3<0 THEN C(J)=.1
8410 IF E$(J)="Lafferty3...." AND LAF3>0 THEN C(J)=.9
8420 IF E$(J)="Fraser....." AND F$="HPPP." THEN
C(J)=.9
8430 IF E$(J)="Fraser....." AND F$="HPPP.CON DISCRETA

```

```

OST.FIBR." THEN C(J)=.9
8440 IF E$(J)="Fraser....." AND F$="HPPP.CON INTENSA
OST.FIBR." THEN C(J)=.9
8450 IF E$(J)="Fraser....." AND
F$="HIPERCAL.HUM.MALIGN." THEN C(J)=.1
8460 IF E$(J)="Fraser....." AND
F$="HIPERCAL.HUM.MAL.CON I.R." THEN C(J)=.1
8470 IF C(J)>1 THEN C(J)=1
8480 IF C(J)<0 THEN C(J)=0
8490 RETURN
8500 DATA I.Renal.Postaguda.....
8510 DATA Hepatop.Cronica.Avanz..
8520 DATA Intoxic.Aluminica.....
8530 DATA Litio.....
8540 DATA Hipercal. Hipocalciur..
8550 DATA Hipercal Idiop.Infant..
8560 DATA Sind. Leche-Alcalinos..
8570 DATA Sarcoidosis.....
8580 DATA Inmovilizacion.....
8590 DATA Tirotoxicosis.....
8600 DATA Intoxicacion Vit.D....
8610 DATA Tiazidas.....
8620 DATA Metastasis Oseas.....
8630 DATA Linfoma-Enf.Hodgkin...
8640 DATA Hipercal. Hum. Malign.
8650 DATA Hiperparat. Primario..
8660 DATA Edad.....
8670 DATA Sexo.....
8680 DATA Calcemia.....
8690 DATA Fosforemia...
8700 DATA Cloro/Fosf...
8710 DATA Ph.....
8720 DATA Ca X Fosf....
8730 DATA Pth-COOH.....
8740 DATA Ampc.Nefrog..
8750 DATA Magnesio.....
8760 DATA Calciuria....
8770 DATA Ca/Creatin...
8780 DATA TmP/GFR.....
8790 DATA Lafferty3....
8800 DATA Fraser.....
8810 GOSUB 6680
8820 RETURN
8830 REM *****
8840 REM DISCRIM.MULTIVARIANTE (Pt 7)
8850 REM *****
8860 CLS
8870 PRINT
8880 PRINT"          DISCRIMINANTES MULTIVARIANTE"
8890 PSET(1,18):DRAW "R319"

```

```

8900 PRINT
8910 PRINT"          NO HPP          HPP"
8920 PRINT
8930 PRINT"1.Lafferty...."
8940 PRINT"          -30 -20 -10    0  10  20"
8950 PRINT
8960 PRINT
8970 PRINT"2.Lafferty...."
8980 PRINT"          -30 -20 -10    0  10  20"
8990 PRINT
9000 PRINT
9010 PRINT"3.Lafferty...."
9020 PRINT"          -30 -20 -10    0  10  20"
9030 PRINT
9040 PRINT
9050 PRINT"4.Wong....."
9060 PRINT"          30  20  10    0 -10 -20"
9070 PRINT
9080 PRINT
9090 PRINT"5.Lo Cascio..."
9100 PRINT"          -30 -20 -10    0  10"
9110 LET
LAF1=(.186*HCT)-(1.24*(CAS-10.5))-(1.51*FS)-(.062)
9120 LET
LAF2=.222*HCT+.755*CLOS-1.48*(CAS-10.5)-1.92*FS-77.4100
1
9130 LET
LAF3=.219*HCT+.739*CLOS+2.8*PTH-1.53*(CAS-10.5)-1.66*FS
-79.15
9140 LET
WONG=.40563*CAS-.10357*CLOS+.00363*FAL-.802*PTH
9150 LET
LOROM=.132*CAS-5.32*FS+.0036*FAL-.0772*BIC+.427*CLOS+1.
166*CRS-.4226*RTP
9160 PSET(130,42):DRAW "R150"
9170 PSET(130,74):DRAW "R150"
9180 PSET(130,106):DRAW "R150"
9190 PSET(130,138):DRAW "R150"
9200 PSET(132,169):DRAW "R150"
9210 FOR A=130 TO 280 STEP 30:PSET (A,39):DRAW
"D6":NEXT A
9220 FOR A=130 TO 280 STEP 30:PSET (A,71):DRAW
"D6":NEXT A
9230 FOR A=130 TO 280 STEP 30:PSET (A,103):DRAW
"D6":NEXT A
9240 FOR A=130 TO 280 STEP 30:PSET (A,135):DRAW
"D6":NEXT A
9250 FOR A=147 TO 267 STEP 30:PSET (A,166):DRAW
"D6":NEXT A
9260 FOR A=132 TO 282 STEP 30:PSET (A,167):DRAW

```

```

"D4":NEXT A
9270 LINE (220,23)-(220,185),,,&HCCCC
9280 LINE (125,21)-(288,32),,B
9290 IF LAF1>20 THEN LAF1=20
9300 IF LAF1<-30 THEN LAF1=-30
9310 CIRCLE (220+(LAF1*3),42),5,2
9320 IF LAF1=0 THEN N$="INDETERM."
9330 IF LAF1>0 THEN N$="HPP."
9340 IF LAF1<0 THEN N$="NO HPP."
9350 IF LAF2>20 THEN LAF2=20
9360 IF LAF2<-30 THEN LAF2=-30
9370 CIRCLE (220+(LAF2*3),74),5,2
9380 IF LAF2=0 THEN Z$="INDETERM."
9390 IF LAF2>0 THEN Z$="HPP."
9400 IF LAF2<0 THEN Z$="NO HPP."
9410 IF LAF3>20 THEN LAF3=20
9420 IF LAF3<-30 THEN LAF3=-30
9430 CIRCLE (220+(LAF3*3),106),5,2
9440 IF LAF3=0 THEN C$="INDETERM."
9450 IF LAF3>0 THEN C$="HPP."
9460 IF LAF3<0 THEN C$="NO HPP."
9470 IF WONG>30 THEN WONG=30
9480 IF WONG<-20 THEN WONG=-20
9490 CIRCLE (220-(WONG*3),138),5,2
9500 IF WONG=0 THEN W$="INDETERM."
9510 IF WONG<0 THEN W$="HPP."
9520 IF WONG>0 THEN W$="NO HPP"
9530 IF LOROM>15 THEN LOROM=15
9540 IF LOROM<-35 THEN LOROM=-35
9550 CIRCLE(237+(LOROM*3),169),5,2
9560 IF LOROM=-5.7 THEN Q$="INDETERM."
9570 IF LOROM>-5.7 THEN Q$="HPP."
9580 IF LOROM<-5.7 THEN Q$="NO HPP"
9590 GOSUB 6680
9600 RETURN
9610 REM *****
9620 REM Hipercalcemia.Exp.Bayesiano
9630 REM *****
9640 CLS
9650 IF COPI=1 THEN GOTO 10910
9660 REM ENCONTRAR EL NUMERO DE ENFERMEDADES Y
VARIABLES DISCRIMINANTES
9670 RESTORE 10980
9680 READ A$,A$
9690 LET IL=0:LET RL=0
9700 READ P,J
9710 READ PY,PN,S:IF S<>999 THEN 9710
9720 LET IL=IL+1
9730 READ A$:IF A$="SINTOMAS" THEN 9750
9740 GOTO 9700

```

```

9750 READ A$,B$:IF A$="FIN" THEN 9780
9760 LET RL=RL+1
9770 GOTO 9750
9780 DIM
P(IL),RV(RL),EO%(IL),MI(IL),MA(IL),IL%(IL),ER%(RL)
9790 FOR J=1 TO RL
9800 ER%(J)=1
9810 NEXT J
9820 REM ENCONTRAR LA PRIORIDAD DE PROBABILIDADES Y LOS
VALORES REGULADOS
9830 RESTORE 10980: READ A$
9840 FOR I=1 TO IL
9850 READ A$,P(I),J
9860 LET P=P(I)
9870 READ PY,PN,S
9880 EO%(I)=EO%(I)+1
9890
RV(J)=RV(J)+ABS(P*PY/(P*PY+(1-P)*PN)-P*(1-PY)/(P*(1-PY)
+(1-P)*(1-PN)))
9900 IF S<>999 THEN J=S:GOTO 9870
9910 LET IL%(I)=EO%(I)
9920 NEXT I
9930 REM ENCONTRAR EL SINTOMA MAXIMO Y LA PREGUNTA
9940 LET R=0:LET HR=0
9950 FOR J=1 TO RL
9960 IF RV(J)>R THEN LET HR=J:LET R=RV(J)
9970 RV(J)=0
9980 NEXT J
9990 IF HR=0 THEN PRINT "NO HAY NUEVOS
DISCRIMINANTES":GOSUB 6680:GOTO 10970
10000 READ A$
10010 FOR J=1 TO HR
10020 READ P,A$
10030 NEXT J
10040 CLS: PRINT:PRINT "          DIAGNOSTICO DE
HIPERCALCEMIA":PRINT:PRINT "          Sistema Experto
Bayesiano":PRINT"
"
10050 PRINT : PRINT:PRINT"  Discriminante:";A$
10060 ER%(HR)=0
10070 LOCATE 13,3
10080 PRINT "Valoracion (-5 +5)= "
10090 LINE (110,140)-(210,160),,B
10100 LOCATE 17,9:PRINT"(NO) -5          +5 (SI)"
10110 PSET (160,124):DRAW "D14"
10120 PRINT:PRINT:PRINT:PRINT
10130 IF A$="EDAD." THEN RE=((EDAD/100)*10)-5:PRINT"
      0          100 AÑOS.":LINE
(112,142)-(160+(RE*10),158),2,BF
10140 IF A$="SEXO." AND V$="v" THEN RE=-5 :PRINT"

```

```

VARON          MUJER":CIRCLE (110,150),10,2
10150 IF A$="SEXO." AND V$="m" THEN RE=+5 :PRINT"
VARON          MUJER":CIRCLE (210,150),10,2
10160 IF A$="CALCIO." THEN
RE=((((CAS-10.5)/5)*10)-5:PRINT"          10.5
15.5  mg%":LINE (112,142)-(160+(RE*10),158),2,BF
10170 IF A$="FOSFORO." THEN RE=(( (FS-2)/4)*10)-5:PRINT"
          2          6  mg%":LINE
(112,142)-(160+(RE*10),158),2,BF
10180 IF A$="CLORO/FOSF." THEN
RE=(((((CLOS/FS)-20)/30)*10)-5:PRINT"          20
50":LINE (112,142)-(160+(RE*10),158),2,BF
10190 IF A$="PH." THEN RE=(( (PH-7)/.8)*10)-5:PRINT"
          7          7.8":LINE
(112,142)-(160+(RE*10),158),2,BF
10200 IF A$="CA X FOSFOR." THEN
RE=((((CAS*FS-30)/60)*10)-5:PRINT"          30
90  ":LINE (112,142)-(160+(RE*10),158),2,BF
10210 IF A$="PTH-COOH." THEN RE=(( (PTH/3)*10)-5:PRINT"
          0          3  mU/ml":LINE
(112,142)-(160+(RE*10),158),2,BF
10220 IF A$="AMPc NEFROG." THEN
RE=(( (AUT-AMS)/6)*10)-5:PRINT"          0
6  nm%mlGF":LINE (112,142)-(160+(RE*10),158),2,BF
10230 IF A$="MAGNESIO." THEN RE=(( (MAG)/4)*10)-5:PRINT"
          0          4  mg/dl":LINE
(112,142)-(160+(RE*10),158),2,BF
10240 IF A$="CALCIURIA." THEN
RE=((((CO*VCA/100)/500)*10)-5:PRINT"          0
500  mg/24h":LINE (112,142)-(160+(RE*10),158),2,BF
10250 IF A$="CA/CREATIN." THEN
RE=(( (URCC/.32)*10)-5:PRINT"          0
0.32  ":LINE (112,142)-(160+(RE*10),158),2,BF
10260 IF A$="TmP/GFR." THEN
RE=(( (TMP-1)/5)*10)-5:PRINT"          1          6
mg/dl":LINE (112,142)-(160+(RE*10),158),2,BF
10270 IF A$="LAFFERTY 3." AND LAF3<0 THEN RE=-4 :PRINT"
NEGATIVO          POSITIVO":CIRCLE (120,150),10,2
10280 IF A$="LAFFERTY 3." AND LAF3>0 THEN RE=4 :PRINT"
NEGATIVO          POSITIVO":CIRCLE (200,150),10,2
10290 IF A$="DIS. FRASER." AND F$="HPPP." THEN RE=4
:PRINT"          NO HPP          HPP":CIRCLE
(200,150),10,2
10300 IF A$="DIS. FRASER." AND F$="HPPP.CON DISCRETA
OST.FIBR." THEN RE=4 :PRINT"          NO HPP
HPP":CIRCLE (200,150),10,2
10310 IF A$="DIS. FRASER." AND F$="HPPP.CON INTENSA
OST.FIBR." THEN RE=4 :PRINT"          NO HPP
HPP":CIRCLE (200,150),10,2
10320 IF A$="DIS. FRASER." AND

```



```

F$="HIPERCAL.HUM.MALIGN." THEN RE=-4 :PRINT"
NO HPP          HPP":CIRCLE (120,150),10,2
10330 IF A$="DIS. FRASER." AND F$="HIPERCAL.HUM.MAL.CON
I.R." THEN RE=-4 :PRINT"          NO HPP
HPP":CIRCLE (120,150),10,2
10340 IF RE>5 THEN RE=5
10350 IF RE<-5 THEN RE=-5
10360 LOCATE 13,25 : PRINT INT(RE*100)/100 : LINE
(182,88)-(246,109),2,B
10370 GOSUB 6680
10380 REM OBTENER LA PROBABILIDAD PRIORITARIA USANDO LA
RESPUESTA
10390 RESTORE 10980: READ A$
10400 FOR I=1 TO IL
10410 READ A$,P
10420 FOR K=1 TO IL%(I)
10430 READ J,PY,PN
10440 IF J<>HR OR EO%(I)=0 THEN 10510
10450 EO%(I)=EO%(I)-1
10460 P=P(I)
10470 PE=P*PY+(1-P)*PN
10480 IF RE>0 THEN P(I)=P*(1+(PY/PE-1)*RE/5)
10490 IF RE<=0 THEN
P(I)=P*(1+(PY-(1-PY)*PE/(1-PE))*RE/5)
10500 IF P(I)= INT(P(I)) THEN EO%(I)=0
10510 NEXT K
10520 READ ST
10530 NEXT I
10540 REM ENCONTRAR LOS NUEVOS VALORES REGULADOS Y LA
PROBABILIDAD MAXIMA Y MINIMA
10550 RESTORE 10980
10560 READ A$
10570 MM=0: MH=0
10580 FOR I=1 TO IL
10590 P=P(I)
10600 A1=1: A2=1 : A3=1 : A4=1
10610 READ A$,PZ
10620 FOR K=1 TO IL%(I)
10630 READ J,PY,PN
10640 IF ER%(J)*EO%(I)=0 THEN 10710
10650 IF PN>PY THEN PY=1-PY: PN=1-PN
10660
RV(J)=RV(J)+P*PY/(P*PY+(1-P)*PN)-P*(1-PY)/(P*(1-PY)+(1-
P)*(1-PN))
10670 A1=A1*PY
10680 A2=A2*PN
10690 A3=A3*(1-PY)
10700 A4=A4*(1-PN)
10710 NEXT K
10720 MA(I)=P*A1/(P*A1+(1-P)*A2)

```

```

10730 MI(I)=P*A3/(P*A3+(1-P)*A4)
10740 IF MA(I)<PZ THEN EO%(I)=0
10750 IF MI(I)>MM THEN MH=I :MM=MI(I)
10760 READ A$
10770 NEXT I
10780 REM BUSCAR DIAGNOSTICO MAS PROBABLE
10790 FOR I=1 TO IL
10800 IF MI(MH)<= MA(I) AND I<> MH THEN MM=0
10810 NEXT I
10820 IF MM=0 THEN 9930
10830 RESTORE 10980: READ A$
10840 FOR I=1 TO MH
10850 READ I$,A$
10860 FOR K=1 TO IL%(I)
10870 READ J,PY,PN
10880 NEXT K
10890 READ A$
10900 NEXT I
10910 CLS: PRINT:PRINT "          DIAGNOSTICO DE
HIPERCALCEMIA": PRINT:PRINT "          Sistema Experto
Bayesiano":PRINT"
__":PRINT:PRINT " El Diagnostico mas probable es : "
10920 PRINT:PRINT"          ";I$
10930 PRINT:PRINT:PRINT:PRINT "          PROBABILIDAD de
";P(MH)
10940 LINE (165,100)-(265,128),2,B
10950 IF I$<>"HIPERPARAT.PRIMARIO" THEN
PRINT:PRINT:PRINT:PRINT "Hipercalcemia de causa NO
PARATIROIDEA"
10960 GOSUB 6680
10970 RETURN
10980 DATA ENFERMEDADES
10990 DATA
HIPERPARAT.PRIMARIO,0.12,1,0.7,0.3,2,0.7,0.5,3,0.3,0.01
,4,0.1,0.01,5,0.9,0.01,6,0.2,0.01,7,0.05,0.01,8,0.9,0.0
1,9,0.9,0.01,10,0.4,0.01,11,0.7,0.01,12,0.7,0.01,13,0.1
,0.01,14,0.9,0.01,15,0.8,0.01,999
11000 DATA
HIPERCAL.HIPOCALC.FAM.,0.034,1,0.2,0.3,3,0.2,0.01,4,0.3
,0.01,7,0.1,0.01,8,0.3,0.01,9,0.5,0.01,10,0.8,0.01,11,0
.1,0.01,12,0.1,0.01,999
11010 DATA TIROTOXICOSIS
,0.008,1,0.3,0.3,2,0.7,0.5,3,0.3,0.01,4,0.6,0.01,5,0.3,
0.01,7,0.2,0.01,8,0.2,0.01,9,0.1,0.01,11,0.8,0.01,12,0.
8,0.01,13,0.7,0.01,999
11020 DATA
HIPERCAL.HUM.MALIG.,0.03,1,0.7,0.3,2,0.4,0.5,3,0.7,0.01
,4,0.2,0.01,5,0.4,0.01,6,0.6,0.01,7,0.2,0.01,8,0.2,0.01
,9,0.8,0.01,10,0.5,0.01,11,0.8,0.01,12,0.8,0.01,13,0.2,
0.01,14,0.1,0.01,15,0.1,0.01,999

```

11030 DATA

LINFOMA-HODGKIN,.02,1,0.4,0.3,2,.4,.5,3,.30,0.01,4,0.4,
0.01,5,0.2,0.01,6,0.7,0.01,7,0.1,0.01,8,0.05,0.01,9,0.0
5,0.01,11,0.8,0.01,12,0.8,0.01,13,0.8,0.01,14,0.1,0.01,
15,0.1,0.01,999

11040 DATA METASTASIS

OSEAS,0.016,1,0.6,0.3,2,0.4,0.5,3,0.9,0.01,4,0.7,0.01,5
,0.1,0.01,6,0.7,0.01,7,0.2,0.01,8,0.05,0.01,9,0.1,0.01,
11,0.7,0.01,12,0.7,0.01,13,0.8,0.01,14,0.2,0.01,15,0.2,
0.01,999

11050 DATA TIAZIDAS

,0.01,3,0.2,0.01,4,0.6,0.01,5,0.2,0.01,7,0.1,0.01,8,0.0
5,0.01,9,0.5,0.01,11,0.1,0.01,12,0.1,0.01,13,0.6,0.01,1
4,0.9,0.01,999

11060 DATA INTOX.VITAMINA

D,0.01,3,0.5,0.01,4,0.6,0.01,5,0.2,0.01,7,0.3,0.01,8,0.
05,0.01,9,0.1,0.01,11,0.9,0.01,12,0.9,0.01,13,0.7,0.01,
999

11070 DATA

SIND.LECHE-ALCAL.,0.005,3,0.3,0.01,4,0.7,0.01,5,0.1,0.0
1,6,0.8,0.01,7,0.3,0.01,8,0.05,0.01,9,0.4,0.01,11,0.2,0
.01,12,0.2,0.01,13,0.7,0.01,999

11080 DATA

LITIO,0.008,1,0.4,0.3,3,0.3,0.01,4,0.5,0.01,5,0.3,0.01,
7,0.1,0.01,8,0.2,0.01,9,0.5,0.01,10,0.7,0.01,11,0.3,0.0
1,12,0.2,0.01,13,0.7,0.01,999

11090 DATA

INTOX.ALUMINICA,0.002,3,0.4,0.01,4,0.7,0.01,5,0.2,0.01,
7,0.3,0.01,8,0.1,0.01,9,0.2,0.01,13,0.7,0.01,999

11100 DATA

SARCOIDOSIS(GRANUL.),0.004,1,0.3,0.3,3,0.3,0.01,4,0.5,0
.01,5,0.2,0.01,7,0.2,0.01,8,0.1,0.01,9,0.1,0.01,11,0.8,
0.01,12,0.8,0.01,13,0.7,0.01,999

11110 DATA

INMOVILIZACION,0.004,3,0.3,0.01,4,0.6,0.01,5,0.2,0.01,7
,0.3,0.01,8,0.1,0.01,9,0.3,0.01,11,0.9,0.01,12,0.8,0.01
,13,0.7,0.01,999

11120 DATA

HIPERCAL.IDIOP.INF.,0.003,1,0.2,0.3,3,0.3,0.01,4,0.6,0.
01,5,0.2,0.01,7,0.3,0.01,8,0.2,0.01,9,0.5,0.01,11,0.7,0
.01,12,0.8,0.01,13,0.7,0.01,999

11130 DATA HEPAT.CRONICA

AVANZ.,0.003,1,0.5,0.3,3,0.4,0.01,4,0.6,0.01,5,0.3,0.01
,7,0.3,0.01,8,0.2,0.01,9,0.4,0.01,11,0.6,0.01,12,0.6,0.
01,13,0.7,0.01,999

11140 DATA

I.R.POSTAGUDA.RABD.,0.003,3,0.4,0.01,4,0.8,0.01,5,0.2,0
.01,7,1,0.01,8,0.2,0.01,9,0.1,0.01,11,0.6,0.01,12,0.7,0
.01,13,0.7,0.01,999

11150 DATA SINTOMAS

11160 DATA 1, EDAD.
11170 DATA 2, SEXO.
11180 DATA 3, CALCIO.
11190 DATA 4, FOSFORO.
11200 DATA 5, CLORO/FOSF.
11210 DATA 6, PH.
11220 DATA 7, CA X FOSFOR.
11230 DATA 8, PTH-COOH.
11240 DATA 9, AMPc NEFROG.
11250 DATA 10, MAGNESIO.
11260 DATA 11, CALCIURIA.
11270 DATA 12, CA/CREATIN.
11280 DATA 13, TmP/GFR.
11290 DATA 14, LAFFERTY 3.
11300 DATA 15, DIS. FRASER.,FIN,FIN

Apéndice. II

LISTADO DEL PROGRAMA GENERADOR DE DIAGNOSTICOS : ALEATORIO SIMPLE.

```
10 REM *****
20 REM GENERADOR DE DIAGNOSTICOS ALEATORIO
   ALEATORIO SIMPLE
30 REM *****
40 FOR N=1 TO 75
50 LET ALEAT= INT(RND*100)
60 LET A$= " I.Ren.Post."
70 IF ALEAT>6.25 THEN A$=" Hepat. cron."
80 IF ALEAT>12.5 THEN A$=" Intox. alum."
90 IF ALEAT>18.75 THEN A$=" Idiop.Infan."
100 IF ALEAT>25 THEN A$=" Leche-Alcal."
110 IF ALEAT>31.25 THEN A$=" Inmoviliz."
120 IF ALEAT>37.5 THEN A$=" Litio"
130 IF ALEAT>43.75 THEN A$=" Hipocal.Fam."
140 IF ALEAT>50 THEN A$=" Sarcoid."
150 IF ALEAT>56.25 THEN A$=" H.Hum.Mal.L"
160 IF ALEAT>62.5 THEN A$=" Tirotox."
170 IF ALEAT>68.75 THEN A$=" Diuret."
180 IF ALEAT>75 THEN A$=" Int.Vit.D"
190 IF ALEAT>81.25 THEN A$=" Metast."
200 IF ALEAT>87.5 THEN A$=" H.Hum.Mal.C"
210 IF ALEAT>93.75 THEN A$=" Hip.Prim."
220 PRINT ALEAT;"   Diagn.real:           D.aleat:
"; A$
230 PRINT
240 NEXT N
```

Apéndice. III

LISTADO DEL GENERADOR DE DIAGNOSTICOS : ALEATORIO PRIMADO POR FRECUENCIAS.

```
10 REM *****
20 REM GENERADOR DE DIAGNOSTICOS ALEATORIO
   FAVORECIDO EN FRECUENCIAS REALES
30 REM *****
40 FOR N=1 TO 75
50 LET ALEAT= INT(RND*100)
60 LET A$= " I.Ren.Post."
70 IF ALEAT>1.18 THEN A$=" Hepat. cron."
80 IF ALEAT>2.36 THEN A$=" Intox. alum."
90 IF ALEAT>3.53 THEN A$=" Idiop.Infan."
100 IF ALEAT>4.71 THEN A$=" Leche-Alcal."
110 IF ALEAT>5.89 THEN A$=" Inmoviliz."
120 IF ALEAT>7.06 THEN A$=" Litio"
130 IF ALEAT>8.24 THEN A$=" Hipocal.Fam."
140 IF ALEAT>9.42 THEN A$=" Sarcoid."
150 IF ALEAT>10.59 THEN A$=" H.Hum.Mal.L"
160 IF ALEAT>11.77 THEN A$=" Tirotox."
170 IF ALEAT>20 THEN A$=" Diuret."
180 IF ALEAT>29.42 THEN A$=" Int.Vit.D"
190 IF ALEAT>31.77 THEN A$=" Metast."
200 IF ALEAT>42.36 THEN A$=" H.Hum.Mal.C"
210 IF ALEAT>48.24 THEN A$=" Hip.Prim."
220 PRINT ALEAT;"   Diagn.real:
"; A$
230 PRINT
240 NEXT N
```

D.aleat: